

*Este exemplar corresponde a  
versão final da Tese de  
Doutorado apresentada à Facul-  
dade de Ciências Médicas da  
Unicamp pela médica Ilma  
Aparecida Paschoal  
Campinas, 22 de Dez/1988*

ILMA APARECIDA PASCHOAL  
MÉDICA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNICAMP

*Albina Altemani  
Profa. Dra. Albina M.A.M. Altemani  
Orientadora*

ULTRAESTRUTURA CILIAR À MICROSCOPIA ELETRÔNICA  
DE TRANSMISSÃO

COMPARAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CILIARES  
ENTRE PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA DISCI-  
NESIA CILIAR E INDIVÍDUOS NORMAIS.

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE  
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP, PA-  
RA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR'  
EM MEDICINA.

ORIENTADORA: PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> ALBINA MESSIAS DE ALMEIDA  
MILANI ALTEMANI  
PROFESSORA-ASSISTENTE, DOUTORA DO  
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA  
DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNICAMP

CAMPINAS, 1988

---

ESTE TRABALHO É DEDICADO AOS MEUS  
MAIORES AMIGOS, ÁLVARO E ÍLMA  
BERTONI PASCHOAL, QUE, COINCIDEN-  
TEMENTE, SÃO TAMBÉM MEUS PAIS.

## AGRADECIMENTOS

- . AO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP, PELA PERMISSÃO DA UTILIZAÇÃO DE SEUS RECURSOS MATERIAIS E HUMANOS NA EXECUÇÃO DESTE TRABALHO.
- . À DR<sup>ª</sup> ALBINA MESSIAS DE ALMEIDA MILANI ALTEMANI, PELO APOIO E ORIENTAÇÃO.
- . AO DR. LUIS MIGUEL CHIRIBOGA ARTETA, PELA REALIZAÇÃO DAS BIÓPSIAS NASAIS.
- . AO DR. PAULO CESAR FERREIRA PENTEADO, PELO AUXÍLIO NA INFORMATIZAÇÃO DOS DADOS OBTIDOS E À DR<sup>ª</sup> ANA MARIA CAMINO, SUA ESPOSA, PELA COBERTURA DE MINHAS FUNÇÕES QUANDO DELAS PRECISEI ME AFASTAR DURANTE A CONFECÇÃO DESTA TESE.
- . À DR<sup>ª</sup> VIOLETA NAGAI, DO INSTITUTO AGRONÔMICO DE CAMPINAS, PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS.
- . À SR<sup>ª</sup> FÁTIMA NEDER, PELA PRECIOSA COLABORAÇÃO TÉCNICA NO PROCESSAMENTO DO MATERIAL PARA MICROSCOPIA ELETRÔNICA.
- . AO SR. MARCO ANTÔNIO GÔNGORA, PELO SERVIÇO FOTOGRÁFICO.
- . À SR<sup>ª</sup> MARGARIDA RIBEIRO ALVES ARRUDA, PELO TRABALHO DE DATILOGRAFIA.

. À SRT<sup>a</sup> MARIA TEREZA DE OLIVEIRA, PELA DIGITAÇÃO DO  
TEXTO.

. AOS MEUS AMIGOS DAS DISCIPLINAS DE PNEUMOLOGIA E  
CIRURGIA TORÁCICA, PELO INCENTIVO E COOPERAÇÃO.

. AOS MEUS FAMILIARES, PELO APOIO E COMPREENSÃO QUE  
SEMPRE ME DERAM.



UM AGRADECIMENTO ESPECIAL DEVE SER REGISTRADO AO PROF. DR. BRUNO CARLOS PALOMBINI E À DRA. MARA RÚBIA ANDRÉ ALVES PELO ENCAMINHAMENTO DAS BIÓPSIAS DE DOIS DOS PACIENTES QUE PARTICIPAM DESTA TRABALHO.

## ÍNDICE

I- <u>Sumário em inglês (Abstract)</u>	1
II- <u>Introdução</u>	2
III- <u>Objetivos</u>	4
IV- <u>Estrutura e função da mucosa brônquica e a síndrome da discinesia ciliar</u>	5
1- <u>A mucosa do trato respiratório e o transporte mucociliar</u>	5
1.1- <u>As vias aéreas</u>	5
1.2- <u>O muco</u>	6
1.3- <u>As células do epitélio respiratório</u>	7
1.4- <u>O arranjo das células ciliadas</u>	10
1.5- <u>A movimentação ciliar e o transporte de muco</u>	11
1.6- <u>Medidas do transporte mucociliar</u>	14
1.7- <u>O controle do batimento ciliar</u>	16
1.8- <u>A poluição ambiental e o transporte mucociliar</u>	17
2- <u>A Ultraestrutura ciliar</u>	18
2.1- <u>A Haste ciliar</u>	18
a- <u>Os microtúbulos</u>	19
b- <u>Os filamentos radiais</u>	25
c- <u>A bainha central</u>	26
d- <u>O capuz ciliar</u>	26

2.2- O aparelho basal	28
a- O corpúsculo basal	29
b- O pé basal	30
c- As raízes ciliares	31
2.3- A zona de transição	31
3- O mecanismo bioquímico do batimento ciliar	32
4- O processo da ciliogênese	33
4.1- A ciliogênese primária	35
4.2- A ciliogênese no epitélio brônquico	35
4.3- As alterações da ciliogênese	37
5- A Síndrome da discinesia ciliar	42
5.1- A Correlação com a síndrome de Kartagener	42
5.2- As características clínicas da síndrome da discinesia ciliar	47
5.3- Os critérios diagnósticos	53
5.4- As alterações estruturais consideradas típicas da síndrome da discinesia ciliar	54

V- <u>Casística material e métodos</u>	62
VI- <u>Resultados</u>	67
1- Discriminação dos resultados obtidos	67
2- Análise estatística dos resultados das contagens de braços externos e internos em controles e casos.	75
VII- <u>Discussão</u>	77
1- Considerações a respeito da metodologia	77
2- A análise dos resultados	81
VIII- <u>Conclusões</u>	87
IX- <u>Referências bibliográficas</u>	89
X- <u>Apêndice</u>	111
1- Esquema de um cílio em corte transversal	112
2- Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes participantes da pesquisa.	114

3- Estudo radiológico dos pacientes.	125
4- Dados a respeito dos controles.	134
5- Tabelas.	136
6- Gráficos	148
7- Roteiro técnico para processamento do material de biópsia para microscopia eletrônica de transmissão	157
8- Lista de contagem de braços externos, braços internos e anomalias microtubulares em controles e casos.	162
XI - RESUMO	179

I - ABSTRACT

The dyskinetic cilia syndrome is one of the diagnosis that should be considered in patients with chronic pulmonary and upper airway symptoms.

This disease is characterized by the presence of dyskinetic or even immotile cilia in the respiratory epithelium. The decrease of ciliary motility interferes with the mucociliary transport, one of the most important defense mechanisms of the respiratory tract.

The objective of this study was to identify in transmission electron microscopy the lesions of cilia in patients with clinical diagnosis of dyskinetic cilia syndrome as compared with controls.

Eight patients and four normal controls were studied. Four of the patients had also Kartagener's syndrome.

Four of the eight patients had the following lesions: outer dynein arm defect in two, and defect of radial spokes and inner dynein arms in other two patients. No ultrastructural lesions were seen in the remaining four patients. In this latter group one patient had Kartagener's syndrome and other had obstructive azoospermia, which made the diagnosis of Young's syndrome possible.

A striking ultrastructural finding was the presence of more than one basal foot in both patients and controls; this fact has not been reported in the literature previously.

## II- Introdução

Em qualquer especialidade a insuficiência orgânica crônica em pacientes jovens constitui um problema doloroso e de difícil controle sob todos os aspectos médicos, inclusive e especialmente no aspecto psicológico. Médicos e pacientes se vêem confrontados com questões fundamentais sobre a qualidade da vida e sobre a própria morte que despertam emoções e comportamentos complexos e confusos.

O médico busca a causa e a cura, que muitas vezes não está ao seu alcance. O paciente, quando informado da irreversibilidade do processo, quer saber basicamente que tipo de vida poderá ter com sua doença.

Em Pneumologia são muitas as causas de pneumopatias crônicas em indivíduos jovens; algumas delas, apesar de não completamente esclarecidas quanto ao seu mecanismo etiopatogênico fundamental, têm métodos diagnósticos estabelecidos, prognóstico e evolução conhecidos. Este é o caso da mucoviscidose, doença generalizada que tem importantes manifestações pulmonares. Sabe-se também que a deficiência de imunoglobina A secretória pode ocasionar infecções repetidas do trato gastrointestinal e respiratório, que levam a lesões anatômicas e funcionais graves. No entanto, resta ainda um número razoável de pacientes jovens com sintomas respiratórios crônicos, tais como tosse produtiva, chiadeira e infecções de repetição, de causa desconhecida. Estes indivíduos apresentam história de pneumopatia desde a infância e alterações radiológicas e prova funcional ventilatória que indicam comprometimento difuso dos pulmões. Durante a investigação da origem desta condição, a anamnese pessoal e profissional cuidadosa não revela infecções específicas ou exposição profissional significativas em rela-

ção ao quadro. É muito comum a associação de otites médias de repetição e sinusopatia crônica ao acometimento pulmonar. Exames subsidiários adequados afastam outras causas de lesão do trato respiratório. A broncografia e/ou a tomografia computadorizada do tórax podem demonstrar a presença de bronquectasias em ambos os pulmões.

Todos os procedimentos descritos não conseguem esclarecer o diagnóstico etiológico da doença que afeta tais indivíduos e, até há pouco, não se tinha idéia de como prosseguir nesta investigação.

Data de 1976 a constatação de que anomalias no batimento dos cílios presentes no epitélio respiratório e em outras regiões do organismo podem causar doença (2).

Nas vias aéreas o defeito estrutural ciliar prejudica o funcionamento do cílio, que é, por este motivo, imóvel ou apresenta motilidade descoordenada e ineficaz na propulsão da camada mucosa. Os achados clínicos parecem indicar que a ausência do transporte mucociliar acaba levando a uma doença pulmonar crônica com episódios frequentes de descompensação por infecção brônquica (41).

Há pouco mais de uma década, portanto, a síndrome dos cílios imóveis ou da discinesia ciliar, como preferem alguns autores (159), passou a fazer parte das hipóteses diagnósticas levantadas pelos pneumologistas para este tipo de paciente. No entanto, as técnicas para estudo da estrutura e função dos cílios são sofisticadas e caras.

A vivência com este tipo de paciente estimulou o interesse em contribuir para o entendimento de tais processos patológicos, usando as condições disponíveis no nosso meio. É trabalho de investigação anátomo-clínica pioneiro no Brasil, que tenta ampliar os métodos para o diagnóstico diferencial das pneumopatias crônicas, utilizando para este fim os dados fornecidos pela microscopia eletrônica.



### III-OBJETIVOS

São objetivos deste trabalho:

1º- Identificar os elementos normais da ultraestrutura ciliar à microscopia eletrônica de transmissão;

2º- Reunir um conjunto de fotografias que ilustrem os elementos dessa ultraestrutura e possam auxiliar futuramente a outros pesquisadores interessados pelo tema, já que não existe na literatura nacional uma compilação semelhante;

3º- Descrever as alterações ciliares detectadas em casos e controles, quantificando-as quando possível;

4º- Diferenciar, dentro dos critérios disponíveis, as anomalias ciliares encontradas em dois grupos: as anomalias típicas da síndrome da discinesia ciliar e os defeitos atribuídos a infecções de repetição ou outros estímulos nocivos;

5º- Avaliar a contribuição do estudo ultraestrutural no diagnóstico da síndrome da discinesia ciliar;

6º- Determinar a adequação da biópsia da mucosa nasal como método de se obter amostras do epitélio respiratório para análise ultraestrutural.

#### IV- Estrutura e função da mucosa brônquica e a síndrome da discinesia ciliar

##### 1 - A MUCOSA DO TRATO RESPIRATÓRIO E O TRANSPORTE MUCOCILIAR

###### 1.1 - As vias aéreas

Os pulmões representam a mais extensa superfície corpórea em contato com o meio ambiente. Todos os dias são inaladas mais de um bilhão de partículas, mesmo a partir do ar considerado puro, e essas partículas incluem substâncias tóxicas e microorganismos viáveis que, se não removidos, podem produzir lesões.

A divisão dos brônquios por dicotomia apresenta a característica básica de produzir ramificações cuja soma das áreas é maior que a área do brônquio de onde se originaram (108). Isto acarreta um aumento progressivo no diâmetro total das vias aéreas, que resulta em diminuição da velocidade do ar em pequenos brônquios e, conseqüentemente, transformação deste mesmo fluxo, de turbulento em laminar. Nas regiões de trocas gasosas ou parênquima pulmonar propriamente dito, a movimentação dos gases acontece por difusão.

Esta estrutura anatômica da árvore brônquica e suas conseqüentes características funcionais favorece a depuração do ar inalado pois, em regiões de bifurcação e fluxo rápido as partículas maiores se chocam contra as paredes e se depositam na camada mucosa. Partículas menores, de 0,5 a 5 micrômetros, tendem a se depositar, pela ação da gravidade à medida que sua velocidade dentro das vias aéreas diminui,

acompanhando a queda na taxa de fluxo. Nas regiões de fluxo muito baixo, partículas menores do que 0,5 micrômetro, acabam por se depositar, após inúmeros choques com as moléculas dos gases.

Através destes mecanismos de purificação, o ar inalado se torna estéril, além da oitava geração de brônquios (108).

O muco das vias aéreas tem a função de capturar partículas e os cílios se encarregam do transporte deste muco em direção a orofaringe.

O batimento ciliar e a secreção mucosa constituem parte fundamental dos mecanismos de defesa do pulmão. Qualquer alteração da função ciliar e da produção de muco leva a doença pulmonar crônica, com modificações anatômicas, funcionais e infecções de repetição interligadas de maneira cíclica e viciosa.

## 1.2 - O muco

Observações clássicas de Lucas e Douglas (90) já sugeriam que os cílios batem em um sistema fluido de duas camadas: uma fase sol, também chamada de fluido periciliar e uma camada de muco mais espesso, ou fase gel, situada acima da primeira e cuja distância da superfície da célula corresponde à altura dos cílios em extensão.

A camada mucosa e o fluido periciliar constituem uma mistura heterogênea de água e glicoproteínas, secretadas pelas células ciliiformes e pelas glândulas da submucosa dos brônquios a qual se juntam proteínas séricas, enzimas proteolíticas e seus inibidores, imunoglobulinas de secreção local, lípidos do surfactante pulmonar, células e restos celulares. Pode-se afirmar que a fase gel desta mistura ou o muco propriamente dito é um corpo sólido, elástico, capaz de sofrer deformações e readquirir posteriormente forma próxima da original,

quando desaparece a ação da força deformante. A camada mucosa pode também se comportar como fluido e apresentar determinados padrões de fluxo. Porém tem características de um fluido não newtoniano (16) pois sua viscosidade diminui à medida que aumenta a força propulsora do escoamento, dentro de certos limites.

Além disso, o muco apresenta-se ainda como um fluido que exibe um tixotropismo parcial: aumenta a sua fluidez quando submetido a agitação; após um período de repouso mais ou menos longo, readquire uma viscosidade próxima daquela inicial, porém, não exatamente igual(16).

As características ideais do muco para um transporte mais eficiente ainda não foram determinadas.

### 1.3- As células do epitélio respiratório

O epitélio das vias aéreas apresenta várias categorias de células: as localizadas na superfície podem ser subdivididas em dois grupos, de acordo com a presença de grânulos de secreção (serosas, mucosas e de Clara) ou ausência destes mesmos grânulos (células ciliadas, intermediárias e células com bordadura em escova). Quanto às células de localização basal, são ainda reconhecidos dois grupos: o de células basais propriamente ditas e as células do sistema APUD do pulmão, também denominadas células de Kulchitsky, (76).

A microscopia eletrônica, estas células apresentam as seguintes características ultraestruturais:

1. Ciliadas - tem citoplasma elétron-lucente e núcleo delimitado por uma membrana tênue (76) (136). Os ribossomos, normalmente, não estão associados ao retículo endoplasmático e ocorrem, com frequência, em grupos ou polissomos. É grande o número de mitocôndrias, em especial na porção apical do citoplasma. De cada célula se projetam duzentos cílios, em média, separados por inúmeras microvilosidades (136)(Fig.1)

2. Células serosas - constituem uma das três categorias de células secretórias do epitélio respiratório. No homem são freqüentes durante a vida fetal; pouco se sabe a respeito do seu papel na vida pós-natal (76). Elas possuem citoplasma elétron-denso, núcleo de contorno irregular e grânulos secretores de seiscentos nm de diâmetro, extremamente elétron-densos e envoltos por membranas. Estes grânulos não são osmiofílicos e contém proteínas, provavelmente glicoproteínas neutras. As células serosas podem se transformar em células caliciformes, frente a determinados estímulos irritantes (76).

3. Células caliciformes - são células em forma de cálice, normalmente distendidas pelo armazenamento de grânulos de secreção constituídos por glicoproteínas ácidas: sialomucinas ou uma mistura de sulfato e sialomucinas. Tais grânulos de secreção são elétron-lucentes, muito maiores que os grânulos das células serosas e, às vezes possuem uma porção central elétron-densa: apresentam envoltório incompleto e frequentemente se fundem. O citoplasma da célula caliciforme é elétron-denso e o núcleo irregular (76).

4. Células de Clara - foram descritas pela primeira vez em 1.937 por Max Clara (25) , em bronquíolos terminais humanos e de coelhos. Apresentam núcleo irregular, citoplasma elétron-lucente e grânulos de secreção pequenos e elétron-densos. Tem ainda um retículo endoplasmático liso bastante desenvolvido, fato que sugere uma natureza diferente para seus produtos de secreção, talvez uma mistura de fosfolípidos, carboidratos e proteínas (76). Imagina-se que esta secreção possa exercer nas pequenas vias aéreas uma ação semelhante à do surfactante alveolar.

5. Células intermediárias - recebem esta denominação por não possuírem nem grânulos de secreção, nem cílios. São indiferenciadas, podendo-se transformar em células secretórias ou ciliadas. Aparecem em vias aéreas próximas e distais (76).

6. Células com bordadura em escova - apresentam inúmeras microvilosidades na sua superfície voltada para a luz brônquica. No seu citoplasma são freqüentes vesículas e fibrilas. Sua função é desconhecida, porém é provável que tenham algum papel na reabsorção do fluido periciliar (76).

7. Células basais - assemelham-se à células da camada germinal da epiderme, com citoplasma elétron-denso pouco abundante e muitos filamentos denominados tonofilamentos. Delas talvez se originem as células do epitélio, através do processo de maturação (17). Figuras mitóticas são mais frequentes entre as células basais, porém não exclusivas desta região (17). O "turnover" do epitélio é relativamente lento: varia de 60 dias, nas grandes vias aéreas, a 220 dias, nas pequenas

vias aéreas (134). Estímulos nocivos sobre o epitélio podem alterar sua velocidade de reposição e também modificar os tipos de células que se dividem e sofrem diferenciação (76).

8. Células de Kulchitsky - pertencem ao sistema APUD, de células que captam precursores de aminas e descarboxilam (42). O papel destas células e de sua secreção especial nas vias aéreas não está totalmente esclarecido. Possuem citoplasma elétron-lucente, onde se espalham inúmeras pequenas vesículas elétron-densas (76).

#### 1.4 - O arranjo das células ciliadas

Em mamíferos aparecem estruturas ciliadas no aparelho respiratório, no aparelho reprodutor, nos órgãos do sentido, tais como, retina, cóclea, mucosa olfatória, e no epêndima (153).

Toda a superfície das vias aéreas superiores é recoberta por epitélio ciliado, com exceção do vestíbulo nasal e de pequenas áreas da nasofaringe, orofaringe e laringe, que possuem epitélio escamoso, e ainda a região olfatória do nariz, revestida por um epitélio sensorial especializado (155).

A árvore traqueobrônquica apresenta epitélio ciliado em todas as gerações de vias até os bronquíolos respiratórios, onde as células ciliadas aparecem nas porções de suas paredes não ocupadas por alvéolos (155).

As células ciliadas do trato respiratório ocorrem em campos multicelulares delimitados por outras células do epitélio (60) e diminuem em direção as pequenas vias aéreas. Existem quatro vezes mais células ciliadas que células caliciformes (3). A área total recoberta

por epitélio ciliado é de  $0.55 \text{ m}^2$  e o número aproximado de células em um indivíduo normal é de  $3 \times 10^{12}$  (5).

Cada célula possui em média duzentos cílios de  $0.25$  micrômetro de diâmetro e  $5$  micrômetros de comprimento, distribuídos numa densidade de  $8$  por micrômetro quadrado (136) (153)

### 1.5 - A movimentação ciliar e o transporte de muco

Acredita-se que os cílios apresentem atividade espontânea na maioria dos vertebrados. O sapo parece ser uma exceção, já que o batimento ciliar na região do palato destes animais é interrompido se não existe um estímulo. A aspersão da região com pequenas partículas de carbono é suficiente para iniciar a movimentação ciliar. É possível que a presença de tais partículas desencadeie a secreção de muco e este, por sua vez estimule o batimento ciliar. Não se sabe ainda se a presença de muco determina um aumento da atividade ciliar em mamíferos (155).

Cílios normais nunca estão parados e o batimento visa sempre o transporte da camada de muco para a orofaringe. A frequência do batimento ciliar é maior na traquéia que nas pequenas vias aéreas (71). Em preparações de ratos ela variou de  $7\text{Hz}$  em brônquiólos periféricos à  $18\text{Hz}$  em brônquios lobares (71).

O padrão individual de movimento dos cílios pode ser dividido em duas fases distintas: no movimento denominado batimento efetivo o cílio permanece estendido e se desloca descrevendo um arco situado em um plano aproximadamente perpendicular à superfície celular; no batimento preparatório ou de recuperação, um encurvamento se propaga ao longo do comprimento do cílio, da base para ápice, e ele se move perto



da superfície da célula até à posição inicial para o próximo batimento efetivo. Alguns cílios possuem no seu ciclo de movimento um período de repouso antes do batimento efetivo ou antes do batimento de recuperação (155) (Fig.2).

Os cílios do trato respiratório acham-se imersos em um fluido produzido por células do próprio epitélio e pelas glândulas submucosas. As pontas dos cílios entram em contato com a secreção de consistência mais gelatinosa, o muco propriamente dito, que é transportado sob forma de gotas de 4 micrômetros ou menos de diâmetro, flocos de 10 a 70 micrômetros de diâmetro ou agregados de flocos, constituindo placas extensas (72). O grau de agregação aumenta das pequenas para as grandes vias aéreas.

Durante a fase de extensão rápida do batimento ciliar, a ponta do cílio move-se velozmente e impulsiona o muco no qual se acha mergulhada. Este seu efeito no transporte do muco justifica a denominação de batimento efetivo para este período. Na fase de recuperação o encurvamento lento do cílio acontece exclusivamente dentro da camada de secreção serosa e não tem efeito sobre o transporte de muco. Portanto, a porção mais gelatinosa das secreções respiratórias tem deslocamento unidirecional, enquanto a serosa se movimenta em duas direções opostas, por ser atingida tanto pelo batimento efetivo como pelo batimento de recuperação (153).

Antigos microscopistas observaram que os epitélios ciliados podiam ser identificados pela presença de ondas de movimento através de sua superfície (153). A produção destas ondas exige grande coordenação do batimento ciliar, cujo mecanismo intrínseco ainda não está totalmente esclarecido. Linhas paralelas ao deslocamento da crista da onda contém cílios no mesmo estágio de batimento, ou em sincronia. Linhas

em ângulo com o deslocamento da crista apresentam cílios em diferentes fases do seu batimento, ou em metacronia. Cílios situados em linhas perpendiculares à progressão da crista da onda estão em máxima diferença de fase (93).

Quando um corpo com as características de um cílio se movimenta dentro de uma camada líquida distribuída sobre uma superfície relativamente rígida, como a superfície epitelial, torna-se possível distinguir neste sistema duas diferentes regiões de fluxo: uma região próxima ao corpo em movimento, onde o deslocamento do fluido é fortemente influenciado pelo deslocamento do corpo, e uma outra área, situada ao redor desta primeira, onde a ação retardante da parede rígida predomina. A região de influência do corpo em movimento é diretamente proporcional a sua altura com relação à parede: quanto mais longe ele se estender, maior será o volume do líquido por ele influenciado. Considerando-se estes fatos, uma quantidade de líquido muito mais significativa está sob influência direta do cílio durante o batimento efetivo do que durante o batimento de recuperação (155).

A existência desta área de influência sobre o fluxo de líquidos ao redor dos cílios tem profundas implicações na coordenação do batimento de cílios adjacentes. Se dois cílios se situam suficientemente próximos de modo que suas zonas de influência sobre os fluídos ao redor se sobrepõem quando eles se movimentam, então estes cílios vão interagir e ajustar sua frequência e fase de batimento de modo a minimizar esta interferência. De acordo com as relações estabelecidas por suas posições eles podem chegar a bater em fase um com o outro ou então com uma diferença de fase constante (155).

Quando muitos cílios interagem com seus vizinhos desta maneira, seu batimento se organizará em ondas metacronais. Alterações na viscosidade do meio, no comprimento ou espaçamento dos cílios acarreta profundas modificações na coordenação das ondas metacronais. Este interrelacionamento que produz as ondas metacronais também pode ser afetado pela atividade ciliar. Cílios que batem lentamente terão diminuída a interação entre si e as ondas formadas progredirão de modo mais vagaroso; o oposto acontece quando o batimento ciliar é acelerado (155).

O transporte de muco nas vias aéreas, que resulta da interação do batimento ciliar com as características de viscoelasticidade da secreção mucosa, varia em ratos de 0.4 mm por minuto nos brônquiólos a 11.5 mm por minuto em brônquios lobares (72). Esta aceleração acontece também em seres humanos (100).

#### 1.6-Medidas do Transporte Mucociliar

Muitas técnicas já foram utilizadas para avaliação da eficiência e velocidade do transporte mucociliar.

Partículas traçadoras coloridas (188) e sacarina (129), são capazes de fornecer informações sobre a velocidade deste transporte no nariz. Substâncias coloridas podem ser visualizadas na orofaringe e a sacarina depositada nos cornetos nasais é acusada pelo paladar, dentro de um certo lapso de tempo, em indivíduos normais. Variações destes tempos constituem indicações de déficit de transporte.

Técnicas mais sofisticadas envolvem o uso de partículas radioativas ou radiopacas, cujo o movimento pode ser monitorizado através de contadores de cintilação (131) (189) ou fluoroscopia (190).

No entanto, medidas da velocidade do transporte mucociliar nasal, em indivíduos normais, feitas com diferentes técnicas, inclusive partículas radioativas, tem fornecido resultados médios de 5.3 mm por minuto com variações extremas de 0.5 a 23.6 mm por minuto (129).

Tal espectro de resultados conseguido em indivíduos considerados livres de doenças, torna estas técnicas de difícil utilização para comparações interpessoais. Tem elas maior utilidade quando empregadas para avaliação do papel de diferentes situações ambientais no mesmo indivíduo.

A medida do transporte mucociliar no pulmão usa técnicas radioisotópicas ou fluoroscópicas. O desaparecimento da radioatividade no pulmão após a inalação de partículas marcadas com radioisótopos (118) fornece informações sobre a atividade mucociliar global. Discos de teflon (51) ou microesferas marcadas com radioisótopos (24) depositadas nas vias aéreas através dos brônquios permitem a medida de sua velocidade de transporte com o uso de um fluoroscópio ou de uma gama-câmara, respectivamente.

Todos estes estudos fornecem valiosas informações a respeito do transporte mucociliar tanto em indivíduos normais como nos portadores de doenças pulmonares. No entanto, deve ser frisado que os métodos de avaliação tecnicamente mais simples aplicados ao transporte nasal são imprecisos e exigem cooperação dos pacientes enquanto que os métodos pulmonares ou são muito sofisticados e caros ou estão sujeitos à influência de inúmeras variáveis, às vezes de difícil controle, como por exemplo a tosse, que acelera sobremaneira o transporte de partícu-

las nas vias aéreas (41) (104).

O transporte mucociliar normal deve resultar da integração do batimento ciliar com determinadas características ideais do muco e do fluido periciliar. Quando este mesmo transporte está prejudicado qualquer um ou mais de um dos elementos envolvidos pode se encontrar alterado, seja ele o batimento ciliar (frequência, amplitude, coordenação e número total de células ciliadas) ou então o próprio muco, onde podem variar a viscoelasticidade, a adesividade, o volume ou algumas características bioquímicas dos seus componentes (58).

Até agora não foi possível medir a frequência do batimento ciliar "in vivo" (58).

Células ciliadas retiradas da mucosa nasal ou traqueobronquica podem manter os cílios em movimento por muitos dias, desde que sejam conservadas em meios de sustentação celular apropriados. A frequência de batimentos medida nestas condições, no entanto, pode não ter correlação com a situação "in vivo" já que os cílios estarão batendo dissociados da camada mucosa (58).

#### 1.7- O Controle do Batimento Ciliar

Os cílios do epitélio respiratório devem desempenhar uma única função: o batimento incessante e coordenado em direção à orofaringe (185). Em animais inferiores, diferentes circunstâncias exigem mudanças no padrão de batimento, que se acredita serem conseguidas através da variação nos fluxos iônicos pelas membranas celulares (107).

Terminações nervosas foram demonstradas na circunvizinhança de glândulas da submucosa e apenas nestes sítios (74) (145). Não existem evidências que indiquem a participação do sistema nervoso no controle do batimento ciliar (58).

Agentes adrenérgicos tais como a isoprenalina e o salbutamol são capazes de aumentar a velocidade do transporte mucociliar tanto em indivíduos normais como em pacientes portadores de doenças de limitação crônica do fluxo aéreo e mucoviscidose (48) (146) (147) (183) (188). A terbutalina induz a um aumento de 40% na frequência do batimento ciliar do epitélio brônquico humano (26), quando as medidas se realizam à temperatura ambiente. No entanto, sempre que as preparações de epitélio são mantidas a 37° C, não se notam efeitos estimulatórios significativos (57), achado este provavelmente explicado pelo fato de os cílios, quando em temperatura corpórea e dissociados da camada mucosa, já se encontrarem em sua máxima frequência de batimentos (58). Fatores como a variação na quantidade de água das secreções, poeiras, vapores, fumaças, temperaturas extremas, altas concentrações de oxigênio, queimaduras químicas, infecções virais e bacterianas, drogas (anestésicos locais e gerais, codeína, álcool, nicotina) são capazes de prejudicar a atividade ciliar (191).

#### 1.8- A Poluição Ambiental e o Transporte Mucociliar

Os poluentes atmosféricos, sejam eles de fontes estacionárias ou móveis, causam, de modo geral, os mesmos tipos de lesão na mucosa respiratória (108), variando apenas a intensidade para os diferentes poluentes. Os estudos morfológicos mostram destruição de cílios

e das próprias células ciliadas, hiperplasia e hipertrofia de células caliciformes e glândulas da submucosa dos brônquios, sugerindo maior produção de muco (22). Esta maior produção mucosa representa uma tentativa de interpor uma camada protetora entre as células do epitélio e os agentes nocivos inalados.

Cílios vacuolizados, células ciliadas destruídas e muco em excesso resultam em prejuízo global para o transporte mucociliar.

## 2- A Ultraestrutura Ciliar

Cílios são projeções celulares que mostram motilidade intrínseca (153). Possuem fibrilas cujo movimento modifica sua forma e resulta em propulsão dos fluidos ao redor da célula. Flagelos possuem estrutura básica igual à dos cílios, porém apresentam padrões diferentes de movimento e alguns elementos estruturais adicionais (153).

Cada cílio é composto por uma haste ciliar e pelo aparelho basal; o aparelho basal, por sua vez, engloba o corpúsculo basal, o pé basal e as raízes ciliares. (Fig.1). Entre a haste ciliar e o aparelho basal existe uma zona de transição

### 2.1- A haste ciliar

A haste ciliar ou axonema é constituída por um conjunto de microtúbulos longitudinais mergulhados na matriz citoplasmática e envolto por uma extensão da membrana celular (Fig.2). São identificáveis

ainda na haste ciliar estruturas tais como os filamentos radiais, a bainha central e o capuz ciliar.

a-Os Microtúbulos: a estrutura interna do axonema tem padrão microtubular clássico 9+2 (12) (46)(Fig.3) (Fig.4). Os dois microtúbulos centrais são simples e separados e os nove microtúbulos periféricos são duplos e lembram a figura de um "8"; há um microtúbulo completo compondo cada dupla que recebe o nome de "subtúbulo A", enquanto o outro, denominado "subtúbulo B" é incompleto e tem elementos em comum com o "subtúbulo A". Este último subtúbulo apresenta-se ao corte transversal como um anel de cerca de 24 nm de diâmetro externo, formado por 13 subunidades globosas; estas subunidades estão conectadas em filamentos longitudinais e paralelos ao eixo do túbulo denominados protofilamentos (167). Os protofilamentos resultam portanto da união em cadeias de uma proteína globosa de 4 nm de diâmetro, que recebeu o nome de "tubulina" (99) (152).

Atualmente se consegue separar esta proteína, através da eletroforese, em dois componentes, alfa-tubulina e beta-tubulina, os quais atuam como heterodímeros alinhados longitudinalmente no protofilamento. Existe uma defasagem no arranjo dos dímeros na superfície dos microtúbulos que resulta numa disposição helicoidal, constituindo uma hélice levógira de tripla entrada e 25° de inclinação (152). Ao corte transversal, o subtúbulo B tem em comum com o A pelo menos três unidades globulares de tubulina.

A análise dos axonemas algumas vezes revela padrões diferentes do típico conjunto de nove pares de microtúbulos periféricos e um par de microtúbulos centrais, que, inadvertidamente, podem ser interpretados como anomalias, quando se desconhecem algumas situações



capazes de introduzir variações no padrão habitual. Acredita-se que o batimento ciliar pode fazer variar o arranjo dos microtúbulos nas pontas dos cílios (149)(150) (Fig.5).

Os microtúbulos centrais usualmente terminam a uma certa distância da superfície da célula. Se as seções transversais forem tomadas abaixo do seu término, o padrão resultante será 9+0, ou seja não serão visualizados microtúbulos centrais (49).

O diâmetro do axonema é de aproximadamente 220 nm na sua porção central; começa, no entanto, a se estreitar a meio micron do ápice.

O padrão microtubular no ápice do axonema é variável. Os microtúbulos centrais parecem continuar até a ponta do cílio. Porém o subtúbulo B termina antes e o subtúbulo A continua até o ápice sem suas projecções laterais. Seções transversais nesta altura mostrarão 9 microtúbulos periféricos apenas com um subtúbulo A e dois microtúbulos centrais (49) (Fig.6)

Existem dois braços curtos e divergentes que se projetam do subtúbulo A: os braços de dineína (Fig. 4). Em seções examinadas da base do cílio em direção ao ápice, os braços estão dispostos em sentido horário. A dineína, como o nome sugere, é a proteína responsável pela liberação da energia necessária ao deslizamento dos microtúbulos, por atuar na quebra de moléculas de trifosfato de adenosina. Os dois braços são assimétricos e tem composição polipeptídica diferente (52).

Fotografias obtidas em estudos sobre duas algas flageladas, *TEIRAHYMENA* e *CHLAMYDOMONAS*, cujos axonemas foram preparados através da técnica de "quick-freeze, deep-etch", no trabalho de Goodenough e Heuser (53) indicam que os braços externos de dineína são constituídos por cinco diferentes componentes, assim denominados: pé proximal, pé

distal, cabeça, haste e filamento longitudinal de ligação entre os braços externos. Esta configuração parece ser bastante constante em todos os eucariontes, inclusive em seres humanos(53). Esta técnica de microscopia eletrônica produz réplicas tridimensionais em platina das estruturas avaliadas, afastando deste modo a sobreposição de imagens. Além disso, elimina a necessidade de fixação, desidratação e coloração dos espécimens, tratamentos que podem produzir alterações estruturais.

Os cinco componentes do braço externo estão ausentes nos mutantes sem braços externos da alga *Chlamydomonas* designados pelas siglas pf-13a e pf-22 (70).

Alguns indivíduos portadores de anomalias ciliares possuem axonemas nos quais existem curtas protuberâncias ligadas ao subtúbulo A na posição correspondente aos pés dos braços externos, porém não possuem os componentes mais volumosos tais como a cabeça e haste (53) (151) (160).

Utilizando ainda a mesma técnica de "quick-freeze, deep-echt", os mesmos autores Goodenough e Heuser, em 1985 (56), conseguiram demonstrar que os braços internos "in situ" tem a mesma estrutura básica dos braços externos, ou seja elementos globulares distintos se acham conectados através de hastes a uma base comum, associada a um subtúbulo B adjacente através de finos filamentos.

Deve ser enfatizado, no entanto, que os braços internos são dimórficos: alguns apresentam duas projeções globulares e são denominados díades e outros aparecem com três cabeças, recebendo a designação de tríades.

Ao contrário dos braços externos que mostram uma periodicidade fixa de 24 nm ao longo dos subtúbulos A, os braços internos se repetem a intervalos de 24, 32 e 40 nm, idêntica, portanto à dos fila-

mentos radiais, estruturas que ligam o subtúbulo A aos microtúbulos centrais. Além disso, se uma tríade se associa à base de um raio os dois elementos seguintes se associam a díades, de modo que um bloco tríade-díade-díade se repete a cada 96nm.

As mesmas observações deste estudo indicam que ainda, se os braços externos mostram perfeita sobreposição ao longo do subtúbulo A os braços internos se espalham no espaço entre o subtúbulo A e o B adjacente numa configuração que lembra a de um buquê (55). A sobreposição de várias cabeças dos braços internos, cada uma ocupando uma posição variável no espaço entre os pares de microtúbulos provavelmente explica a sua morfologia pouco definida à microscopia eletrônica de transmissão (56) (62).

A técnica empregada por Goodenough e Heuser em 1985(56), não conseguiu demonstrar imagens que correspondam às ligações de nexina, descritas por outros autores (56) (171) (174), como filamentos internos que se estendem do subtúbulo A ao subtúbulo B adjacente do outro par, segundo uma periodicidade de 96nm.

Este problema não parece ter sido motivado pelo obscurecimento desta estrutura por raios ou braços internos, pois não foram vistos filamentos de nexina, por esta técnica, nem nos mutantes pf-14, que não apresentam filamentos radiais, nem os mutantes pf-23 que não possuem braços internos.

A imagem da "nexina" em secções transversais de axonemas intactos pode ser criada pela haste e pelo filamento dos braços internos(56).

Os braços internos e externos de dineína diferem na sua composição proteica (70) (125) (126) e morfológica (12) (54) (55)(56)(171). Conseqüentemente, existe a possibilidade de que exerçam

funções diferentes, embora este fato não tenha ainda sido provado.

A extração seletiva de braços externos (52) (176), ou a observação de mutações em flagelos que acarretaram a sua perda (79) (97) demonstraram que os axonemas sem braços externos de dineína apresentam uma frequência menor de batimentos, mas não a falta total de motilidade. Estes achados sugerem que os braços externos podem adicionar força e velocidade ao sistema porém não são indispensáveis ao batimento ciliar. Desde que os braços externos parecem funcionar de modo suplementar (55), os braços internos ganham importância no processo do batimento ciliar.

No entanto, não se determinou ainda conclusivamente se o braço interno é indispensável ou não. Existe um mutante da alga *CHLAMYDOMONAS*, designada como pf-23 (70) que tem em seu axonema um número quase completo de braços externos de dineína, mas apenas 20% do número de braços internos do axonema da raça selvagem. Esta raça é imóvel, o que não representa uma resposta para a questão acima, pois estudos posteriores podem demonstrar a existência de mutantes sem braços internos, porém móveis.

Os braços internos e externos de dineína são encarados como os transdutores de energia dos cílios e flagelos (55), pois são capazes de utilizar a energia fornecida pela quebra da molécula do ATP para o deslizamento dos microtúbulos. Eles são responsáveis pela ligação entre os pares de microtúbulos periféricos que deslizam entre si diante o batimento ciliar e, quando isolados e purificados, contém a maior parte da atividade ATPásica do cílio.

Esta atividade mecanoquímica dos braços externos e internos de dineína pode ser avaliada através da medida da velocidade de deslizamento de microtúbulos extraídos de axonemas, através de um tratamen-

to com proteases (163).

A gravação em video-fita deste processo dinâmico de desintegração permitiu a medida da velocidade de deslizamento de microtúbulos sob diferentes condições: concentrações variáveis de ATP (65) (165) (186), de cálcio (98) e remoção dos braços externos de dineína (66) (187).

Este método da medida da velocidade de deslizamento para avaliar as propriedades mecanoquímicas do sistema dineína-microtúbulos é mais simples do que a análise do batimento ciliar e tem a vantagem de poder ser aplicado a axonemas de mutantes que não batem. A possibilidade de mutantes paralíticos apresentarem esta desintegração por deslizamento foi demonstrada por Witman e cols (181) com mutantes sem o par de microtúbulos centrais ou filamentos radiais.

Raças mutantes paralíticas da alga *CHLAMYDOMONAS* que não possuem os braços externos de dineína foram analisadas por este método (112). Participaram do experimento as raças: ODA 38, que é móvel, e pf13a e pf22, que são paralíticas. A desintegração por deslizamento foi observada facilmente nos axonemas ODA 38 e pf13a. No entanto, mutantes pf22, com deficiência nos braços externos de dineína, muito raramente demonstraram deslizamento e, quando o faziam, a velocidade era muito menor que nos dois primeiros casos. Estes resultados sugerem que o mutante pf22 tenha um segundo defeito intrínseco além da falta de braços externos, o qual pode interferir diretamente com a função dos braços internos.

No trabalho de Okagaki e cols. são de grande interesse os resultados obtidos a partir do mutante pf23, o único conhecido sem os braços internos de dineína (70). A atividade ATPásica estimulada pelo magnésio neste tipo de axonema foi descrita como sendo 60% daquela

encontrada nas raças selvagens (112); em contraste a atividade ATPásica nos mutantes pf13A é de 10% do normal (112); Okagaki (112) demonstrou que os mutantes pf23 dificilmente apresentam a desintegração por deslizamento. Além disso nos axonemas pf23 que deslizam, apesar da alta atividade ATPásica, a velocidade de deslizamento é comparável a dos mutantes ODA 38 e pf13A, que não possuem braços externos de dineína e deslizam em uma velocidade muito menor que a apresentada pelo tipo selvagem. Segundo Okagaki e cols. (112) estes achados levantam duas possibilidades: ou estes mutantes pf23, além dos braços internos não tem outro componente do axonema que impede o deslizamento dos microtúbulos ou então, os braços externos na ausência dos internos, tem seu funcionamento muito prejudicado.

#### b- Os Filamentos Radiais

Fazendo parte das conexões intermicrotubulares existem ainda os filamentos radiais, responsáveis pela ligação entre os subtúbulos A e uma bainha que envolve os dois microtúbulos centrais. Estas conexões se prendem à superfície centrípeta do subtúbulo e se projetam radialmente em direção ao eixo do axonema. Cada raio tem aproximadamente 360Å de comprimento e termina em uma protuberância radiodensa também chamada de cabeça do filamento radial, próximo à superfície da bainha central (172). (Fig. 3).

Os raios são estruturas descontínuas longitudinalmente e se repetem a intervalos de 24, 32, e 40 nm (55)

Frequentemente a visualização dos filamentos radiais nas preparações de cílios é difícil. No entanto em pessoas normais, não existem cílios nos quais os filamentos radiais estejam totalmente ausentes (153).

#### c - A Bainha Central

A bainha central, na verdade, é uma estrutura descontínua que consiste de duas fileiras de projeções ao longo de cada um dos microtúbulos centrais (172)(Fig. 4). Estas projeções se repetem em intervalos de 140 a 150 Å e se posicionam em duas fileiras paralelas em cada microtúbulo: uma fila direcionada ao par de microtúbulos periféricos número 1 e a outra voltada para os números 5 e 6(Esquema 1). As projeções se acham inclinadas por volta de  $10^{\circ}$  para fora da perpendicular e se estendem por uma distância de 180 Å a partir da superfície dos microtúbulos centrais (172).

#### d - O Capuz Ciliar

Nas extremidades distais dos microtúbulos centrais e dos subtúbulos A dos pares periféricos são visualizadas à microscopia eletrônica de transmissão estruturas elétron-densas, que, no seu conjunto, adquirem uma conformação semelhante à de um "capuz" envolvendo a ponta do cílio. Estes "capuzes" aparecem na maioria dos cílios e flagelos até agora avaliados(34) (35) (36) (37), inclusive no epitélio respiratório humano(Fig. 7).

Os elementos do "capuz" são muito proeminentes em cílios do epitélio de vertebrados e facilmente identificados em cortes finos (86). Uma formação arredondada elétron-densa se acha firmemente aderida aos microtúbulos centrais e também aos subtúbulos A dos pares periféricos; nestes últimos a ligação se faz através de filamentos que se inserem na luz dos subtúbulos (34) (86) e podem corresponder ao grânulo elétron-denso visto na luz dos subtúbulos A em cortes transversais das pontas do cílios.

Cortes finos de *Leishmania* revelam que a porção do "capuz" aderente aos microtúbulos centrais se conecta à membrana ciliar através de pequenas pontes (34). Esta ligação parece ser bastante forte, desde que axonemas isolados através do uso de detergentes e agitação mecânica mantem aderidos ao "capuz" pequenos fragmentos de membrana (34). Ficou demonstrado também que os filamentos distais estão ligados tanto aos subtúbulos A como à regiões adjacentes da membrana ciliar (34).

A análise do crescimento de flagelos em protozoários revelou que os elementos do "capuz" aparecem totalmente formados em axonemas de 4 micrômetros de comprimento (34) e durante a ciliogênese em vertebrados são identificáveis já nos dois primeiros micrômetros de crescimento (128). À medida que o axonema cresce, os filamentos do "capuz" que se ligam a cada um dos subtúbulos A e aos microtúbulos centrais permanecem em suas posições (34) (128).

Em axonemas isolados in vitro (38) a presença do "capuz" impede a adição de unidades de tubulina às extremidades dos microtúbulos centrais, enquanto que axonemas sem o "capuz", na mesma preparação, são capazes de incorporar tubulina. A partir destes resultados, Dentler e Portman (34) (128) propuseram que o "capuz" ligado aos mi-



rotúbulos centrais funciona como um centro organizador para montagem destes microtúbulos e que esta montagem se faz através da adição de unidades de tubulina à extremidade proximal dos microtúbulos, junto ao aparelho basal. No entanto, para que esta hipótese se confirme são necessárias maiores investigações.

Os filamentos distais do "capuz" apresentam uma ligação mais frouxa com os subtúbulos A (34). Vários pesquisadores (137) (138) (180) chegaram à conclusão de que os microtúbulos periféricos são montados através da adição de subunidades de tubulina à suas extremidades distais, junto à ponta dos cílios. Por este motivo os filamentos distais do "capuz" não podem aderir firmemente aos subtúbulos A, caso contrário poderiam impedir o alongamento dos microtúbulos. Provavelmente os filamentos se encontram apenas mergulhados na luz dos subtúbulos A (34).

Um conjunto de finas cerdas, a coroa ciliar (35) (39) (85) (86), aparece do lado externo da membrana que envolve o axonema, na ponta do cílio, aproximadamente na mesma época em que se forma o "capuz" (128). (Fig. 7).

## 2.2-0 Aparelho Basal

O aparelho basal é constituído por um conjunto de elementos que servem primordialmente como núcleo à partir do qual surgem os componentes do axonema ciliar e ainda responde pela fixação do cílio à superfície da célula.

Dele fazem parte o corpúsculo basal, o pé basal e as raízes ciliares. (153) (Fig. 8).

#### a) O Corpúsculo Basal

Corpúsculos basais são estruturas muito semelhantes aos centríolos. Tanto o corpúsculo basal do cílio como os centríolos, estes últimos responsáveis pela organização do fuso mitótico durante a divisão celular, estão envolvidos na formação de organelas constituídas por microtúbulos. Filogeneticamente, o centríolo parece derivar-se do corpúsculo basal, já que em algumas formas flageladas unicelulares o corpúsculo basal funciona como polo do fuso mitótico e, ao mesmo tempo, serve de ancoragem ao flagelo (153).

A forma dos corpúsculos basais maduros, ou cinetossomos, é constante nas mais diferentes células vivas. Corresponde a um cilindro cuja parede é constituída por nove trios de microtúbulos; dentro e ao redor da parede deste cilindro aparece, disposto em quantidades e padrões variáveis, material elétron-denso amorfo e filamentososo. As duplas periféricas de microtúbulos dos axonemas são continuação direta dos microtúbulos do corpúsculo basal (127) (Fig. 36).

Os microtúbulos centrais do axonema terminam ao nível da superfície da célula, onde normalmente existe ou um grânulo denso ou um septo no qual se fixam. Pouco abaixo da superfície celular as duplas periféricas ganham um novo microtúbulo incompleto, o subtúbulo C, que se prende ao subtúbulo B. O eixo do trio se desloca, posicionando o subtúbulo A mais próximo do centro (153).

Em secções transversais do corpúsculo basal, vistas pelo seu lado proximal ou basal, a inclinação centrípeta dos trios de microtúbulos é sempre horária e o subtúbulo A é o microtúbulo mais interna-

mente localizado. Do lado oposto ou distal, identificado pela inclinação dos microtúbulos, subtúbulos A e B se prolongam para dentro do axonema (127).

Existem filamentos que unem os subtúbulos A dos trios dos corpúsculos basais, que, em cortes transversais, formam figuras poligonais de nove lados (127). (Fig. 36 ).

Finos filamentos conectam o subtúbulo C à membrana celular e contribuem para fixação do cílio em um ponto da superfície da célula (153) (Fig. 30).

#### b) O Pé Basal

O pé basal é uma estrutura cônica, curta, densa e estriada que se projeta lateralmente da região média do corpúsculo basal (Fig. 8). Um pé basal pequeno liga fibras a dois trios adjacentes de microtúbulos do corpúsculo basal, enquanto um pé basal mais avantajado consegue interligar três conjuntos de microtúbulos periféricos. É possível que o pé indique a direção do batimento ciliar efetivo. Na maioria dos epitélios todos os pés basais se acham uniformemente orientados. No entanto, corpúsculos basais de mamíferos, em especial nos ratos, podem possuir mais de um pé basal (127) (157) (Figs. 9, 10, 11).

Microtúbulos frequentemente partem da ponta do pé e seguem direção paralela à superfície celular. São no entanto de difícil identificação. Acredita-se que possam auxiliar na resistência à tensão que se desenvolve durante a fase efetiva do batimento ciliar (127) (153).

### c) As Raízes Ciliares

A ancoragem do axonema é feita pelas fibras da raiz ciliar, que partem do corpúsculo basal. Presume-se que estas fibras sejam proteicas e elas apresentam aspecto filamentoso ou microtúbular de estriação transversal marcante (Fig.8) (153). Podem ser únicas ou duplas(Fig.14). Neste último caso, existe uma raiz mais grossa, de estriação transversal e que se dirige obliquamente para um dos lados do corpúsculo basal; a outra raiz é mais longa e fina e atinge a zona onde estão as mitocôndrias (158). Suspeita-se que as raízes ciliares, além de fixarem o cílio na célula podem ainda desempenhar outras funções, devido ao contacto que podem ter com o núcleo celular e as mitocôndrias (153) (Fig. 15).

### 2.3- A Zona de Transição

Existe na estrutura de cílios e flagelos uma região de transição entre o aparelho basal e o axonema que compreende a porção situada entre o término dos subtúbulos C do corpúsculo basal e o início dos microtúbulos centrais do axonema (127).

A zona de transição apresenta dois tipos básicos de configuração (127). No tipo I, em nível correspondente ao plano de deflexão da membrana celular para membrana ciliar, aparece uma placa eletrondensa transversal que se acha situada muito próxima tanto das extremidades distais dos subtúbulos C quanto da origem dos microtúbulos centrais. No tipo II de zona de transição os subtúbulos C terminam ao nível da deflexão da membrana celular, porém os subtúbulos A e B conti-

nuam para cima, por uma distância de 2 micrômetros ou mais antes que apareça uma placa transversal e se iniciem os microtúbulos centrais. Nos dois tipos um dos microtúbulos centrais normalmente se origina em um grânulo denso, denominado axossomo, situado acima da placa transversal ou justaposto à mesma

Nas duas categorias de zonas de transição podem ser identificadas fibrilas que unem as extremidades distais dos subtúbulos C à membrana adjacente (127) (Fig.30). Na região onde os microtúbulos periféricos perdem o subtúbulo C, nove faixas triangulares de material elétron-denso conectam os microtúbulos periféricos à membrana celular, no ponto onde ela completa sua deflexão para originar a membrana ciliar (Fig.36). É frequente que esta deflexão produza uma constricção desta área, de onde resulta a denominação da região de colar ciliar (Fig. 30).

Nas zonas de transição ainda, as duplas de microtúbulos periféricos se interconectam através de filamentos e acabam por constituir um círculo (127) (Fig.36)

Fotografias publicadas em diversos trabalhos levantados por Pitelka (127), indicam que mamíferos possuem zonas de transição do tipo I.

### 3- O Mecanismo Bioquímico do Batimento Ciliar

Acredita-se que o batimento ciliar se deva ao deslizamento relativo dos microtúbulos periféricos entre si (149) (150). Esta hipótese assume que o comprimento dos microtúbulos permanece constante e, quando os microtúbulos deslizam uns em relação aos outros o cílio se

curva porque aparecem conexões transversais entre eles. De acordo com Satir (149) (150), se esta hipótese é correta, desde que todos os microtúbulos estão presos no corpúsculo basal, durante o deslizamento, o arranjo dos microtúbulos nas pontas do cílios deve variar (Fig. 5). Algumas evidências desta variação foram conseguidas em estudos ultraestruturais. Outros autores (164) conseguiram isolar microtúbulos e ativá-los com ATP e magnésio em soluções iônicas apropriadas. O deslizamento relativo sem as restrições de outros elementos do axonema fez as duplas se separarem completamente do restante dos pares periféricos.

As moléculas de dineína do subtúbulo A são capazes de sofrer mudanças cíclicas de forma ao fixar e hidrolisar moléculas de ATP em uma sequência coordenada com a formação e quebra de ligações em sítios apropriados do subtúbulo B da dupla adjacente. Esta mudança de forma da dineína enquanto ligada ao subtúbulo B é capaz de gerar forças que movimentam os microtúbulos (153).

O deslizamento dos microtúbulos se converte em encurvamento através de um mecanismo de retroalimentação que envolve filamentos conectores dentro do axonema que são distendidos à medida que os microtúbulos deslizam.

#### 4- O Processo da Cilio gênese

O microscópio óptico permitiu a investigação exaustiva da estrutura dos centríolos do fuso mitótico e dos corpúsculos basais dos cílios (158). Concluiu-se que ambos apresentavam as mesmas características de fixação e coloração. Uma das questões mais intrigantes relacionadas à origem dos cílios do epitélio respiratório está centraliza-

da no processo de formação dos corpúsculos basais, que, na maioria dos animais superiores, tem estrutura idêntica à dos centríolos (158), fato este comprovado à microscopia eletrônica.

Durante muito tempo se aceitou a hipótese de que os centríolos se dividiam para formar os corpúsculos basais. No entanto, outros pesquisadores demonstraram que tanto centríolos como corpúsculos basais podem aparecer em regiões distantes de um centríolo original, onde eles, provavelmente, são formados "de novo" no citoplasma, de modo independente da divisão de uma organela pré-existente (157) (158).

Durante o desenvolvimento do pulmão, dois tipos diferentes de cílios são formados (157) : cílios rudimentares e os cílios do epitélio brônquico. Os cílios rudimentares aparecem antes na embriogênese e são identificados em quase todas as células , inclusive naquelas que posteriormente serão ciliadas; desenvolvem-se diretamente a partir de um dos centríolos do par responsável pela formação do fuso mitótico e têm existência transitória. De acordo com Sorokin (157), tais cílios podem ser denominados cílios primários e seu processo de formação, por conseguinte, recebe o nome de ciliogênese primária.

Em uma fase posterior do desenvolvimento pulmonar, um outro tipo de cílio começa a surgir nas células do epitélio brônquico. De início, um grande número de corpúsculos basais pode ser identificado no citoplasma dessas células. Posteriormente, cada um desses corpúsculos produz pés, nas suas faces laterais, raízes, a partir das bases e axonemas, a partir dos ápices(157).

#### 4.1- A Ciliogênese Primária (157)

Na ciliogênese primária um novo centríolo começa a se formar a partir da parede do "centríolo pai", próximo a sua base. O posicionamento de ambos é tal que os seus maiores eixos resultam perpendiculares. A nova organela passa a ser visível a partir do momento em que "centríolo pai" começa a produzir uma rede de filamentos ancorados em sua parede, na final da qual se inicia o depósito de material os miofílico. Este material constitui uma estrutura anular, o procentríolo que, ao aumentar sua altura, se tranforma em um cilindro. Este pró-centríolo permanece junto a um "centríolo pai" até ter atingido a metade da sua extensão total. Depois deste ponto ele está livre para se mover no citoplasma.

Ao se transformar em corpúsculo basal, o centríolo adquire um ou mais pés basais, que auxiliam a fixar a posição do centríolo na superfície da célula. Raramente os corpúsculos basais de cílios primários possuem raízes. Os microtúbulos do axonema aparecem lentamente e é freqüente a ausência dos microtúbulos centrais.

#### 4.2- A Ciliogênese no Epitélio Brônquico (157)

A borda ciliada do epitélio brônquico aparece em pulmões de rato ao redor do 20º dia de gestação e em pulmões humanos ao redor da 13ª semana de vida fetal (134) (157). Sua aparição se segue ao término do período durante o qual se forma um grande numero de corpúsculos basais no citoplasma apical das células. Em qualquer espécime de pul-



mão fetal. de acordo com as observações de Sorokin (156) (157), estágios mais precoces da ciliogênese podem ser encontrados em brônquios de localização mais distal em relação aqueles que já possuem cílios. As informações obtidas por esse autor a respeito da ordem cronológica dos eventos da ciliogênese no epitélio brônquico foram baseadas nesta premissa. Apesar de reconhecer que a reconstrução de um processo biológico a partir de uma série de estágios expressa uma hipótese, mas não estabelece uma verdade, Sorokin (157) propõe para a ciliogênese as seguintes etapas:

1º- aparecimento de agregados fibrogranulares no citoplasma supranuclear das células em diferenciação.

2º- transformação do agregado fibrogranular em um complexo constituído por um elemento central, o deuterosomo, e vários elementos periféricos anulares, os procentríolos. O deuterosomo funciona como um centro organizador para crescimento dos procentríolos, futuros corpúsculos basais dos cílios. A parede do procentríolo contém nove microtúbulos, circundados por material amorfo e denso. A luz do procentríolo pode conter um microtúbulo central do qual se irradiam finos filamentos em direção aos microtúbulos da parede. Mais tarde no seu desenvolvimento, os microtúbulos periféricos acrescentam um par de microtúbulos à sua estrutura e adquirem o padrão típico dos corpúsculos basais.

3º- Liberação dos centriolos imaturos do deuterosomo, quando atingem aproximadamente metade de seu tamanho final.

49- Crescimento dos centriólös livres no citoplasma até a sua maturidade que acontece ao apresentarem uma altura que corresponde a 1,8-2,5 do seu diâmetro.

59- Migração dos centriólös para regiões imediatamente abaixo da membrana celular apical.

69- Desenvolvimento das raízes ciliares.

79- Formação de um ou mais pés basais simultaneamente ao crescimento das raízes.

89- Alongamento dos axonemas que se segue à formação do botão ciliar. Este último se desenvolve em continuidade com a extremidade distal do corpúsculo basal, onde novas unidades de tubulina são acrescentadas para formar os microtúbulos centrais e periféricos (Fig.16).

#### 4.3- As Alterações da Ciliogênese

A renovação epitelial nas vias respiratórias acontece, em média, a cada 60 dias na traquéia e a cada 220 dias nos brônquios periféricos (134).

A célula ciliada é muito susceptível a danos induzidos por inúmeros irritantes. Não está ainda esclarecido se novos cílios podem aparecer na mesma célula em resposta a perdas ciliares anteriores ou

se a cilio gênese é um processo específico das células em diferenciação (67).

Matti Heino (67), estudando a cilio gênese em animais de laboratório, frente a estímulos tais como a exposição ao calor e a altas concentrações de oxigênio, e em indivíduos asmáticos e pacientes portadores de outras pneumopatias alérgicas ("pulmão de fazendeiro") chegou às seguintes conclusões:

19- em ratos expostos a altas temperaturas ou elevadas concentrações de oxigênio e também nos pacientes avaliados puderam ser detectadas diferentes fases da cilio gênese, sempre dentro dos padrões normais;

29- o aparecimento da cilio gênese é uma resposta não específica a uma variedade de estímulos;

39- na ausência de estimulação a detecção das etapas da cilio gênese é muito difícil, especialmente as fases de zonas fibrogranulares e de deuterosomas.

A cilio gênese anormal está relacionada, em parte, provavelmente, a fatores genéticos. Admitindo-se a existência da síndrome da discinesia ciliar, alterações de um ou mais genes poderiam resultar na produção de cílios fora dos padrões morfológicos habituais. (Fig. 20).

Infeccões de vias aéreas por inúmeros vírus comuns, tais como Influenza A e B, Adenovirus, Parainfluenza, Virus Sincicial Respiratório, Herpes simples, são capazes de produzir alterações ciliares transitórias e focais, durante a fase aguda da infecção (20).

Desde que a função ciliar depende diretamente da estrutura dos cílios, o achado de anomalias ciliares durante a fase aguda de infecções respiratórias virais agudas sugere a existência de um correspondente prejuízo no transporte mucociliar (20).

Carson e cols (21) estudando aspectos morfológicos e quantitativos da origem de novos cílios no epitélio respiratório do nariz, observaram que a ciliogênese ocorre regularmente em muitas células do epitélio dos cornetos, em pessoas normais. Com base neste fato, os autores propõem a hipótese de que as variações do padrão 9+2 encontradas na presença de infecções virais, podem resultar de ciliogênese aberrante induzida por interferência do genoma viral no metabolismo da célula. A volta à configuração normal no período de convalescência resultaria da renovação da camada epitelial, seguida por ciliogênese normal.

Em animais inferiores os cílios frequentemente se reúnem em estruturas compostas que incluem dezenas, centenas e até milhares de unidades. A vantagem desta reunião é a de produzir uma rigidez maior na estrutura, necessária ao funcionamento de um cílio mais longo (153). Em seres humanos cílios compostos são comumente visualizados em episódios de infecção aguda do trato respiratório e também em processos inflamatórios crônicos (Fig. 19).

Para que o transporte mucociliar seja efetivo, o muco deve ter suas características dentro de determinados padrões, os cílios necessitam apresentar forma e função adequadas às necessidades e a in-

terrelação entre o muco e os cílios precisa ser tal que resulte na melhor movimentação possível das partículas e substâncias a serem transportadas. Deficiências no transporte mucociliar podem ser causadas por falhas em qualquer um dos três elementos discriminados. Se os dados disponíveis são apenas os sinais e sintomas de pneumopatia crônica fica difícil saber qual dos componentes está afetado. A análise da ultraestrutura dos cílios auxilia no diagnóstico.

São muitas as causas de insuficiência ciliar, que podem aparecer isoladas ou combinadas (7):

- 1- Perda total ou parcial de células ciliadas
- 2- Perda de cílios e seus corpúsculos basais
- 3- Desprendimento dos cílios por uma separação ao nível da região proximal.
- 4- Retração dos cílios para o interior da célula
- 5- Retração parcial dos cílios, levando a uma restrição da movimentação.
- 6- Perda da orientação ciliar.
- 7- Desaparecimento do metacronismo ciliar.
- 8- Fusão dos cílios em cílios compostos.

9- Herniação do citoplasma para o interior da haste ciliar.

10- imotilidade ciliar

11- Discinesia ciliar, ou seja, batimento ciliar inefetivo.

Se um ou vários destes defeitos estão presentes, a causa tanto pode ser um erro inato, talvez provocado por uma mutação, ou então uma lesão produzida nos cílios por algum tipo de agente nocivo.

Mutantes ciliares não tem, necessariamente, sua função alterada (7), porém podem ser mais sensíveis a agentes lesivos. A distinção entre cílios mutantes e cílios lesados não está perfeitamente estabelecida.

Defeitos adquiridos tendem a ser focais e restritos às vias aéreas. Espera-se encontrar alterações congênitas em todas as células ciliadas do organismo. Além disso, os sintomas produzidos por anomalias congênitas devem manifestar-se desde a infância, enquanto os defeitos adquiridos podem aparecer em qualquer época da vida e regridem ao final de um certo tempo.

A lista de agentes ciliotóxicos é bastante extensa (4) (15) (19) (30) (31) (87) (92) (96) (135) (166) (170) (182), e de um modo geral, as alterações por eles produzidas são pleiotrópicas e não específicas. Frequentemente, elas se traduzem por edema, fusão em cílios compostos, internalização e desprendimento de cílios sendo ainda mais comum o desaparecimento da própria célula ciliada.

No presente estado dos conhecimentos sobre o assunto, qualquer afirmação com relação à distinção entre defeitos congênitos e adquiridos deve ser encarada como preliminar (7).

## 5- A Síndrome da Discinesia Ciliar

### 5.1- A Correlação com a Síndrome de Kartagener

A síndrome de Kartagener é uma doença hereditária caracterizada pelos sinais e sintomas clássicos de situs inversus, sinusite, polipose nasal e bronquectasias, que foi descrita pela primeira vez por Manes Kartagener em 1933 (80).

O sinal mais chamativo para diagnóstico desta síndrome é o situs inversus, que, ao contrário da bronquectasia, pode ser diagnosticado ao nascimento. Normalmente, o situs inversus é total, com inversão de todos os órgãos torácicos e abdominais e o testículo direito mais baixo que o esquerdo (142). Um certo número de pacientes com a síndrome de Kartagener apresenta outras malformações congênitas ou doenças hereditárias, porém a combinação é aparentemente fortuita, na maioria dos casos. No entanto, algumas malformações cardíacas podem ser interpretadas como resultado de uma inversão incompleta do coração, tendo portanto, ligação causal direta com a síndrome; o mesmo acontece com relação a lobos pulmonares anômalos (142).

Pouco tempo após o nascimento, as crianças com síndrome de Kartagener começam a manifestar episódios recorrentes de infecções pulmonares e de vias aéreas superiores; nesta faixa etária são frequentes as atelectasias, ocasionadas por secreção retida, em razão do pequeno calibre dos brônquios. A partir do 3º ano de vida, as lesões repetidas da parede brônquica ocorridas até aqui, ocasionam o aparecimento de dilatações dos brônquios, inicialmente cilíndricas, e, posteriormente, em fases mais adiantadas da destruição, saculares. As lesões

anatômicas traduzem-se clinicamente por tosse produtiva abundante. Os dois pulmões são envolvidos de maneira semelhante, com predominância das alterações nos lobos inferiores, em razão da dificuldade, maior nestas áreas, para eliminação de secreções. Cianose de extremidade e baqueteamento de dedos acompanham, com frequência, as manifestações pulmonares; porém, apesar da riqueza do quadro clínico, a doença dificilmente era diagnosticada antes da 2ª ou 3ª década da vida (142).

Constituem parte importante da síndrome de Kartagener os sinais e sintomas de vias aéreas superiores, tais como polipose nasal, respiração pela boca e fala anasalada, inflamação crônica dos seios da face e otite média crônica que se acompanha de diminuição da acuidade auditiva, por dificuldade de condução do som. A aeração dos seios da face é bastante reduzida e são frequentes a inexistência ou hipodesenvolvimento do seio frontal e das células mastoideas (116) (142).

Até há poucos anos a patogenia da síndrome de Kartagener permaneceu obscura. Inicialmente se acreditou que as bronquectasias eram congênitas e devidas à malformação da parede brônquica. Mais tarde ficou claro que elas não estavam presentes na época do nascimento. Postulou-se então, a existência de uma fragilidade congênita da parede brônquica que não conseguia resistir às agressões normais da vida extra-uterina. Esta hipótese não se confirmou, pois não se conseguiu demonstrar alteração estrutural no brônquio antes da transformação bronquectásica. Distúrbios imunológicos e da constituição do muco foram pesquisados, com resultados negativos (142).

A síndrome de Kartagener tem sido observada em todas as raças. Sua prevalência pode ser calculada a partir da frequência de pessoas com situs inversus e da porcentagem de bronquectasias entre elas. A maioria das pesquisas aponta a prevalência da síndrome de Kartagener



em valores que variam de 1:30.000 á 1:60.000 (142). Sua forma de herança parece ser autossômica recessiva pelo aparecimento frequente entre irmãos de uma mesma família e pelos antecedentes de consanguinidade entre os afetados. A maioria dos estudos cromossômicos realizados não revelou anormalidades (142).

Satir, em 1.962 (148), chamava a atenção para a estabilidade da estrutura do axonema de cílios e flagelos na escala evolutiva animal. Em 1.963 Afzelius (1), relata a existência de cílios e flagelos em vários animais que não apresentavam a estrutura microtubular típica do axonema no padrão 9+2 com todos os seus elementos.

Interrogava-se a possibilidade de as anomalias estruturais serem responsáveis por prejuízos funcionais de cílios e flagelos.

Em 1.975, Pedersen e cols.(121) e Afzelius e cols.(9), conseguem correlacionar uma alteração da estrutura do axonema, a ausência dos braços de dineína, com a falta de motilidade de espermatozóides humanos. No ano seguinte, Afzelius (2) propõe a caracterização de uma síndrome em seres humanos causada por cílios e flagelos imóveis.

Nos indivíduos a partir dos quais se chegou à caracterização desta síndrome, além dos achados de espermograma, onde se viam espermatozóides vivos, porém imóveis e da análise ultraestrutural mostrando deficiência de braços de dineína, chamava a atenção o fato de que vários deles eram portadores da síndrome de Kartagener. Medidas de transporte mucociliar com partículas radioativas realizadas nestes pacientes mostraram transporte diminuído ou ausente. A similaridade estrutural entre a cauda dos espermatozóides e os cílios do epitélio respiratório induziram ao raciocínio de que o mesmo defeito dos primeiros poderia existir nos segundos, fato este demonstrado através da microscopia eletrônica em fragmentos da mucosa brônquica.

Destes achados, Afzelius (2) tirou as seguintes conclusões:

1- existe algum defeito, geneticamente determinado, que afeta os braços de dineína em todas as estruturas ciliadas ou flageladas do organismo e este defeito prejudica a movimentação de cílios e flagelos;

2- como alguns dos pacientes afetados apresentavam sintomatologia respiratória típica, alterações estruturais compatíveis, porém, não tinham o situs inversus, que aparece na síndrome de Kartagener, a inversão da posição das vísceras não é característica obrigatória da síndrome dos cílios imóveis; na verdade, talvez a migração adequada dos órgãos durante a fase embrionária dependa do batimento de cílios, presentes nas células primitivas; a ausência de movimentação ciliar neste período resultaria numa migração das vísceras ao acaso, fato a partir do qual se pode prever uma incidência de situs inversus em aproximadamente 50% dos casos da síndrome da discinesia ciliar.

Deste interrelacionamento entre a síndrome da discinesia ciliar e a síndrome de Kartagener pode-se também inferir uma prevalência da primeira, duas vezes maior que a segunda, ou seja, de 1:15.000 à 1:30.000 (142).

Estimativas feitas na Suécia indicam, para aquele país, uma prevalência da síndrome da discinesia ciliar ao redor de 1:20.000 (5).

De acordo com Afzelius (5), este valor é surpreendentemente alto para uma doença na qual os indivíduos afetados, do sexo masculino, são inférteis ou pouco férteis e os pacientes do sexo feminino talvez também tenham uma redução no seu potencial de fertilidade, devido ao papel dos cílios das trompas de Falópio na propulsão do óvulo fecundado até o útero. Esta alta prevalência talvez possa ser explica-

da pela grande heterogeneidade da síndrome de discinesia ciliar. Pelo menos 150 diferentes polipeptídeos foram encontrados no axonema da alga *Chlamydomonas* (124) e não existem razões para se acreditar que os axonemas humanos sejam diferentes (5).

Uma mutação que afete qualquer um ou mais de um de pelo menos 100 genes pode ser responsável pelos sinais e sintomas da síndrome da discinesia ciliar (5), fato corroborado pelos diferentes defeitos até agora encontrados na estrutura dos axonemas humanos, além da falta de braços de dineína (10) (13) (23) (44) (47) (91) (103) (115) (159) (160).

Diferentes grupos da síndrome de discinesia ciliar formados através da identificação do defeito estrutural predominante podem ser comparados a grupos semelhantes de raças paralíticas e semi-paralíticas da alga unicelular *Chlamydomonas reinhardtii*, um dos microorganismos favoritos dos geneticistas (5). A situação que seria descrita pelo clínico como uma família afetada pela síndrome da discinesia ciliar, o geneticista encararia como uma raça não pura de um mutante ciliar humano (5).

Sturgess e cols., em trabalho publicado em 1986(162) onde são avaliados aspectos genéticos da síndrome da discinesia ciliar, encontraram como resultado da análise de 46 indivíduos portadores da doença, provenientes de 38 famílias, um padrão consistente com uma herança autossômica recessiva. No entanto, os autores ressaltam que os diferentes defeitos ultraestruturais identificados na discinesia ciliar provavelmente envolvem vários determinantes genéticos distintos, os quais não foram estudados separadamente no referido levantamento.

## 5.2- As Características Clínicas da Síndrome da Discinesia Ciliar

Em mamíferos, aparecem estruturas ciliadas no aparelho respiratório, no aparelho reprodutor, nos órgãos do sentido (retina, cóclea, mucosa olfatória) e no epêndima (153).

A distribuição e a função das células ciliadas explicam as diversas possíveis manifestações clínicas da síndrome da discinesia ciliar em seres humanos: rinite crônica, sinusite crônica, otite média crônica, brônquite crônica, bronquectasias, infertilidade masculina e feminina, anormalidades da córnea, cefaléia crônica, hiposmia ou anosmia e situs inversus. Á menos que se conheça o traço da união entre estes diferentes acontecimentos, o conjunto pode parecer bastante estranho.

Na história clínica os sinais e sintomas pulmonares aparecem usualmente, desde a infância. Muitas vezes se encontram relatos de insuficiência respiratória perinatal. Whitelaw e cols. (177) reuniram seis pacientes que, nas primeiras 24hs de vida, apresentaram taquipnéia retratação intercostal, estertores disseminados associados à dextrocardia no exame radiológico do tórax. Todos eles mostraram boa resposta à fisioterapia, após insucesso no tratamento apenas com antibióticos. Duas das crianças do grupo tiveram o diagnóstico de síndrome da discinesia ciliar corroborado pelo achado de falta de braços de dineína à microscopia eletrônica de células ciliadas do nariz. Todos os elementos do grupo apresentaram no seguimento, infecções respiratórias de repetição.

Cílios incapazes de motilidade normal, ou, em algumas situações, totalmente imóveis, levam a um prejuízo significativo do transporte mucociliar. A estase de secreções e a proliferação bacteriana que a acompanha causam uma bronquite generalizada, traduzida clinicamente através de tosse e expectoração de secreção abundante mucosa e ou muco-purulenta. Esta secreção aumenta sua purulência nos episódios de exacerbação de infecções (102).

O estímulo irritativo crônico causado pela retenção de secreções e infecções bacterianas leva a uma hiperplasia de células secretoras de muco. Muco em excesso, talvez produzido com suas características químicas e físicas alteradas, em conjunto com um sistema de transporte deficiente, cria um círculo vicioso, responsável por lesões cada vez mais graves nas vias aéreas.

A presença da tosse pode ser entendida levando-se em consideração dois fatos: a necessidade de substituir um transporte mucociliar ausente ou deficiente e a produção exagerada de muco causada pela hiperplasia de células caliciformes e hipertrofia das glândulas da submucosa dos brônquios, processo típico da bronquite crônica. A transformação de células serosas em mucosas, a divisão de células caliciformes e a diferenciação de células basais em células caliciformes contribui muito para o aumento no número de células secretoras (77).

Pneumonias e atelectasias são muito frequentes. As bronquectasias não estão presentes no nascimento e aparecem após alguns anos de lesão constante da parede brônquica. Obviamente, o transporte mucociliar não é o único mecanismo de proteção do pulmão; portanto, o grau de destruição pulmonar nos diferentes indivíduos acometidos variará na dependência da eficácia destes outros fatores protetores, tais como imunidade local, anti-proteases e anti-oxidantes. Em algumas crianças

podem não existir evidências de processo bronquítico (102), provavelmente em razão da pouca idade. O aparecimento de bronquectasias piora significativamente a sintomatologia de vias aéreas inferiores.

A função pulmonar, avaliada através da espirometria convencional mostra, com bastante frequência, em adultos, uma limitação do fluxo expiratório, que pode, as vezes ser bastante grave, mesmo na terceira década da vida (102) (104) (123). A limitação ao fluxo aéreo é crônica e irreversível com uso de broncodilatadores, pelo menos na sua maior parte. Ela acontece pela obstrução de pequenas vias aéreas por rolhas de secreção associada ou não a espessamento epitelial, edema de mucosa e hipertrofia muscular, resultantes do processo irritativo e inflamatório crônico. As alterações irreversíveis incluem fibrose e, por conseguinte, estreitamento e até obliteração de vias aéreas, além de focos de destruição do parênquima pulmonar. Apesar de ser achado funcional bastante constante a obstrução não se manifesta pela queixa de chiadeira e a presença de sibilos na ausculta é incomum (123). A relação entre o volume residual e a capacidade pulmonar total é elevada provavelmente em razão do aprisionamento de ar nos pulmões (123):

A progressão do defeito obstrutivo é lenta (28) e se deteriora muito mais rapidamente nos pacientes que são fumantes (102).

São achados freqüentes na radiografia de tórax o espessamento da parede brônquica, hiperinsuflação, atelectasias segmentares, consolidações segmentares e bronquectasias. Estas últimas podem ser diagnosticadas tanto através da broncografia como pela visualização, em radiografias simples, de estruturas tubulares dilatadas ou imagens císticas (106).

Nos casos em que a prova funcional ventilatória mostra defeito moderado ou grave, existe hipoxemia na gasometria arterial. A queda na pressão parcial de oxigênio no sangue arterial pode ser explicada por anormalidades na relação ventilação-perfusão, em áreas não ventiladas, porém perfundidas.

A medida do transporte mucociliar, sempre realizada com cuidado, de modo a impedir a interferência da tosse nos resultados, revela valores significativamente diminuídos em relação a medidas realizadas em indivíduos normais não fumantes e ex-fumantes (41) (104) (123).

Nas vias aéreas superiores são frequentes a rinite crônica, comumente complicada por polipose nasal e diminuição da acuidade olfatória, sinusite maxilar crônica e também sinusite etmoidal que se manifestam por espessamento da mucosa superior a 5 mm nas radiografias dos seios da face (58). O desenvolvimento dos seios frontais pode ser prejudicado pelas sinusites repetidas, aparecendo hipoplásicos para a idade ou simplesmente ausentes (102)(116). Em mais da metade dos casos existe otite média crônica recorrente, capaz de causar perdas auditivas leves, de condução.

Os homens portadores da síndrome da discinesia ciliar são, na sua maioria, inférteis por falta de motilidade dos espermatozoides causada pelas alterações nos axonemas das caudas. Estas falhas estruturais, de modo geral, correspondem as anomalias dos cílios em outras regiões do organismo. As células ciliadas do epidídimo parecem não ser essenciais para que se encontrem espermatozoides no ejaculado e, usualmente, o número deles é normal. No entanto, a avaliação da motilidade dos espermatozoides revela células imóveis ou muito lentas (2) (58).

Em 1.979, Rott (142) conseguiu reunir, a partir de relatos publicados sobre o assunto, doze descendentes de cinco pacientes do sexo masculino, portadores da síndrome de Kartagener. Em nenhum dos casos do grupo houve investigação de paternidade, porém é possível que a síndrome da discinesia ciliar não seja homogênea, do ponto de vista clínico, assim como não o é no aspecto estrutural. Diferentes alterações da ultraestrutura podem manifestar-se em quadros clínicos variados, já tendo sido descritos, inclusive, alguns casos em que existe discordância entre a função dos cílios e das caudas dos espermatozóides, sem prejuízo detectável nestas últimas (78).

Existem duas outras doenças em que a infertilidade masculina se associa a infecção respiratória de repetição e diminuição do transportes mucociliar: a mucoviscidose e a síndrome de Young. Na mucoviscidose acontece uma anomalia congênita concomitante que acomete o ducto deferente e as vesículas seminais e resulta em azoospermia obstrutiva (33).

Hendry e colaboradores (68) em trabalho publicado em 1978, relatam a realização de correção cirúrgica de azoospermia obstrutiva de várias etiologias em 45 pacientes. Em 15 deles, com vasografia normal a causa da azoospermia era obscura e se associava a sintomas de sinusite, bronquite e/ou bronquectasias; nenhum dos pacientes apresentava situs inversus ou alterações de eletrólitos no suor. Neste grupo de 15 indivíduos o espermograma passou a apresentar espermatozóides em quatro casos após a cirurgia de desobstrução; porém eles eram em pequeno número, ao redor de um milhão por milímetro cúbico, e tinham mobilidade muito reduzida ou ausente.



Em cinco pacientes do grupo, submetidos a medidas do transporte mucociliar, diagnosticou-se grande redução na eliminação de partículas radioativas inaladas.

A microscopia óptica, biópsias da cabeça do epidídimo de 10 pacientes mostraram túbulos dilatados, musculatura peritubular normal, epitélio ciliado normal em algumas áreas e epitélio pavimentoso em outras. Alguns continham agregados de espermatozóides degenerados e material amórfio. A microscopia eletrônica destes fragmentos e de biópsias brônquicas obtidas de dois pacientes, não conseguiu detectar anormalidades na ultraestrutura dos cílios.

Esta associação de azoospermia obstrutiva com sinusite, bronquite e bronquectasias é denominada síndrome de Young e apresenta algumas características comuns à síndrome da discinesia ciliar e também alguns elementos diagnósticos específicos da síndrome de Young. O acometimento respiratório, a diminuição do transporte mucociliar e a imotilidade dos espermatozóides do ejaculado, após a cirurgia de desobstrução, indicam um prejuízo da função ciliar. No entanto, aparentemente não existem anormalidades estruturais, demonstráveis pelos métodos atuais, nos cílios e espermatozóides; o transporte de espermatozóides é normal na síndrome da discinesia ciliar e totalmente obstruído na síndrome de Young (68).

Não é improvável que a síndrome de Young represente uma das formas de apresentação da síndrome da discinesia ciliar na qual o defeito responsável pelo mal funcionamento dos cílios, ainda não foi determinado, através dos métodos disponíveis na atualidade.

Apesar de ser pequeno o número de casos estudados, a fertilidade feminina na síndrome da discinesia ciliar parece estar reduzida (8). No entanto, a concepção pode ser normal e a incidência de salpin-

gite e gravidez ectópica em princípio, não é diferente da população geral (58). Já foi demonstrado que os cílios da trompa de uma mulher fértil portadora da síndrome de Kartagener apresentavam deficiência nos braços de dineína (73). É provável que a musculatura das trompas seja capaz de transportar o ovo, através de movimentos peristálticos, até o útero (58). Cílios atípicos foram encontrados também no endométrio (63).

Não estão ainda definidas as exatas funções dos cílios do epêndima. Talvez o seu batimento crie correntes no líquido céfalo-raquidiano e impeça, desta forma, o acúmulo de restos celulares e outras partículas na superfície do epêndima (58) (184). Já foi descrito pelo menos um caso de hidrocefalia congênita de causa desconhecida em pacientes com a síndrome da discinesia ciliar (59).

Apesar de existirem inúmeras funções celulares que dependem de microtúbulos, como por exemplo a motilidade de leucócitos, não se conseguiu demonstrar até agora defeitos importantes a elas relacionados. No que diz respeito aos leucócitos, não existem alterações significativas da sua atividade normal na síndrome da discinesia ciliar (58).

### 5.3- Os Critérios Diagnósticos

São caracterizados como portadores da síndrome da discinesia ciliar os indivíduos com sinais e sintomas de pneumopatia crônica e infecções de vias aéreas superiores repetidas, associados a uma ou mais das seguintes alterações, de acordo com Palmblad e cols. (115):

- 1- Situs inversus no paciente ou em parente próximo;

2- Espermatozóides vivos porém imóveis ou pouco móveis;

3- Transporte mucociliar ausente ou quase inexistente;

4- Cílios da mucosa nasal ou traqueobrônquica com as alterações da síndrome da discinesia ciliar.

Já foram descritas formas parciais da síndrome: indivíduos com doença do trato respiratório e espermatozóides normais (4) e indivíduos sem doença respiratória e com alterações de espermatozóides (101)

#### 5.4- As Variações Estruturais Consideradas Típicas da Síndrome da Discinesia Ciliar

Uma grande variedade de aberrações da estrutura ciliar tem sido descrita na literatura. Deve-se, no entanto, ter sempre em mente que existe uma frequência de anomalias ciliares esperada em indivíduos normais (11) (49) (141) (178) (179); há também alterações estruturais induzidas por infecções respiratórias (4) (20) (29) (141) (175); e, por fim admite-se a existência de falhas estruturais típicas da síndrome da discinesia ciliar (3) (4) (40) (103) (141).

Em indivíduos normais, Fox e cols (49) observaram uma frequência de 4% de cílios fora do padrão 9+2. Rossman e cols. (141) encontraram 1,7% de cílios com número anormal de pares periféricos e 0,6% de cílios com variação no número de microtúbulos centrais. Para

Wilton e cols. (178) essas frequências foram de 4,1 e 1,3% respectivamente.

No que se refere a anomalias induzidas por infecções, tabagismo, atopia e outras doenças pulmonares, tais como mucoviscidose, acredita-se que se restrinjam a cílios compostos (Fig.19), cílios invaginados, microtúbulos em falta ou supranumerários (Fig.18), deformidades da membrana (Fig.70) e granularidade aumentada da matriz citoplasmática do axonema (4) (20) (23) (29) (81) (84) (141) (168).

A própria análise ultraestrutural também está sujeita a variações, em função de aspectos técnicos, capazes de introduzir erros no diagnóstico dos defeitos ciliares. Wilton e cols. (178) demonstraram no seu estudo da ultraestrutura ciliar em indivíduos normais que a visualização dos elementos do axonema pode variar de acordo com a técnica de processamento do material para a microscopia eletrônica e mesmo com os melhores métodos, existem estruturas mais constantemente observadas e outras de maior variação. Em ordem decrescente de facilidade de observação estão colocados os microtubulos periféricos, os pares centrais, os braços externos de dineína os braços internos de dineína e os filamentos radiais.

Mossberg (103) em editorial publicado em 1985, chama a atenção para o fato de que muitas são as alterações estruturais relacionadas com a síndrome da discinesia ciliar; no entanto, apesar de ultraestruturalmente heterogênea, esta síndrome produz suas manifestações sempre em razão de um mesmo defeito funcional: cílios ou flagelos incapazes de se movimentar de modo adequado. Pelo menos alguns dos defeitos estruturais são compatíveis com um certo grau de movimentação ciliar e esta motilidade residual se deve, provavelmente, a uma deficiência incompleta do elemento estrutural em questão.

Já foram descritas na síndrome da discinesia ciliar as seguintes alterações da ultraestrutura do cílio:

#### 1- Defeito dos braços de dineína-

Caracteriza-se pela falta de braços de dineína nas duplas periféricas de microtúbulos (2) (3) (41). Esta alteração pode ser exclusiva dos braços externos (fig.35) , internos (Fig.54) (109) ou de ambos (23). Frequentemente, um resquício de braço externo acha-se ligado à dupla e presume-se que represente uma subunidade do complexo protéico que é a dineína (Fig. 44). A partir de estudos de mutantes genéticos de organismos inferiores fica claro que os braços internos e externos têm determinantes genéticos diferentes (70) (112). Na ausência de dineína, uma ATPase que tem a função de fornecer energia para o batimento ciliar, o cílio pode ser imóvel ou, pelo menos, discinético (120) (139)

#### 2- Defeitos nos filamentos radiais-

Anomalias nos filamentos radiais têm sido descritas como causa de discinesia ciliar (13) (160). Muito embora a natureza da proteína específica responsável por tal defeito seja desconhecida, a falta da mesma resulta em desorganização dos cílios e mal posicionamentos dos microtúbulos centrais. Este tipo de defeito é prontamente reconhecido a microscopia eletrônica pela excentricidade dos microtúbulos centrais e, muitas vezes pode se acompanhar do deslocamento de um par periférico em direção ao centro cílio (Fig. 53, Fig.59). De acordo com as teorias atualmente aceitas para explicar o batimento ciliar, os filamentos radiais interagem com a bainha central, convertendo o deslizamento dos microtúbulos em encurvamento dos cílios (153). Além disso, são

ainda responsáveis pela manutenção do padrão estrutural dos axonemas. Alterações de filamentos radiais também podem ser observadas em mutantes da alga flagelada *Chlamydomonas* (181).

### 3- Orientação aleatória dos cílios-

Acredita-se que a direção de batimentos ciliar é determinada por sua organização estrutural e, dentro de um campo multicelular metacronal, ela é a mesma para todos os cílios; esta orientação do batimento pode ser avaliada através de dois componentes estruturais ciliares; o par central de microtúbulos e o pé basal. A batida ciliar efetiva se faz perpendicularmente à reta que passa pelos dois microtúbulos centrais (153). Variações de até 30° são aceitáveis nas retas assim construídas, dentro de um mesmo campo metacronal (3) (4)(Fig.40). O pé basal é outro elemento indicador da direção do batimento ciliar (127); sua estrutura cônica pode ser encarada como a ponta de uma flecha que marca a direção do batimento ciliar efetivo (153)(Fig.27); pés basais podem variar na sua orientação, em indivíduos normais, em até 30° (3). Muitos pacientes portadores da síndrome da discinesia ciliar possuem cílios cuja orientação é aleatória, até na mesma célula. Desta anomalia resulta um batimento ciliar descoordenado e ineficaz (3). Achados de Nielsen e colaboradores em 1983 (111) demonstraram grande variação na orientação de cílios de pessoas normais (9,4° a 27,8°) muito embora ela fosse maior em indivíduos com a síndrome da discinesia ciliar (15,1° a 45,0°) e a variação da orientação média nos doentes apresentasse valor significativamente maior. Segundo os autores esta variabilidade entre os controles talvez se deva

a alteração da posição dos cílios durante o processo de preparação para a microscopia eletrônica ou então a um movimento normal de rotação do par central durante o batimento ciliar (113)

Para minimizar este problema a orientação dos microtúbulos centrais deve ser avaliada em cortes próximos à base ou então deve-se utilizar com este objetivo apenas os pés basais.

No entanto, se for aceita como normal a presença de mais um pé no corpúsculo basal do cílio (157), perde-se este elemento para avaliação da orientação ciliar.

#### 4- Comprimento Anormal dos Cílios

O comprimento ideal de cílios que devem propelir gotículas de muco, varia entre 5 e 7 micrômetros (10) enquanto os cílios ou flagelos que movimentam líquidos pouco densos são normalmente mais longos (153). No entanto, os cílios mais compridos não são necessariamente incapazes de movimentar muco já que em sapos foram descritos cílios com esta função e comprimento médio ao redor de 13 micrômetros (95). Em mamíferos não existem relatos de cílios propulsores de muco maiores do que 8 micrômetros (95), portanto, o achado de cílios excessivamente longos em pacientes com sinais e sintomas característicos da síndrome da discinesia ciliar pode ter relação com o transporte mucociliar prejudicado (10).

## 5- Alterações do Aparelho Basal

Pacientes com os comemorativos clínicos da síndrome da discinesia ciliar e axonemas normais podem apresentar defeitos no aparelho basal. Tais defeitos incluem:

- a- Corpúsculos basais incompletos do tipo denominado meio centriolo onde se contam menos conjuntos de 3 microtúbulos do que os 9 esperados (6). (Fig. 67)
- b- Corpúsculos basais com grânulos eletrondensos no seu interior, característica encontrada em cílios de mamíferos muito raramente (6).
- c- Corpúsculos basais portadores de 2 pés basais. Lungarella e cols (91), analisando pacientes com quadro clínico compatível com a síndrome da discinesia ciliar e ultraestrutura de axonemas normais, descreveram pés basais duplos como uma anomalia passível de prejudicar o funcionamento normal do cílio; no entanto, deve ser ressaltado que este é um achado frequente no epitélio respiratório de alguns mamíferos (157). (Figs. 9,10,11)
- d- Raízes gigantes estriadas projetando-se do corpúsculo basal em direção ao interior da célula: ainda de acordo com Lungarella e cols. (91) os mesmos pacientes apresentavam raízes ciliares múltiplas grandes e longas que se esten-



diam profundamente dentro da célula. Estas estruturas apresentam um aspecto marcadamente estriado constituído de faixas alternadas de regiões mais ou menos elétrondensas de periodicidade ao redor de 60 nm. Dados da literatura informam que raízes iguais a estas são raramente observadas no aparelho basal de cílios do epitélio respiratório humano (43) (94); ao contrário são comuns em células de anfíbios e se acreditava que estivessem restritas a esses animais (64). (Figs. 8,14,15).

#### 6- Transposição de Microtúbulos

Outra alteração ultraestrutural já descrita em pacientes com a síndrome da discinesia ciliar é a transposição de um par de microtúbulos periféricos, normalmente o par de número um, em direção ao centro do axonema, onde não existem os microtúbulos centrais. Com a mudança de posição, o axonema apresenta o padrão microtubular  $\beta+1$ , onde o par central tem a mesma estrutura dos microtúbulos periféricos, um subtúbulo A e um subtúbulo B incompleto, que compartilha unidades estruturais com o subtúbulo A. A causa dessa anomalia ainda não é clara porém representa possivelmente, um defeito na bainha central do axonema (159). (Fig.60 )

## 7- Ultraestrutura Normal e Função ciliar Alterada

Em raros casos da síndrome da discinesia ciliar não se consegue demonstrar nenhum defeito da estrutura ciliar embora o transporte mucociliar esteja bastante diminuído (69). As evidências acumuladas até agora parecem favorecer a hipótese de que alterações estruturais sejam responsáveis pela disfunção do cílio e conseqüentemente, pelo prejuízo do transporte de muco nas vias aéreas e pela interferência em outras ações desempenhadas por estas especializações celulares no organismo. É provável que esta associação entre lesão estrutural e distúrbio da função não seja completamente detectada em todos os casos nos quais se consegue estabelecer a síndrome clínica, em razão de um poder de resolução ainda insuficiente nos métodos diagnósticos. Pode-se estar lidando com alterações bioquímicas sutis e variações da movimentação ciliar não passíveis de serem plenamente demonstradas na atualidade (Figs. 39,46,50,70).

#### V- Casuística, material e métodos

Fizeram parte da pesquisa sete pacientes que se enquadravam nos critérios diagnósticos da síndrome da discinesia ciliar, segundo Palmlad e cols. (115), um paciente com sintomatologia crônica de vias aéreas superiores e inferiores e portador de azoospermia obstrutiva e quatro controles normais, sem antecedentes relacionados à síndrome.

Destes participantes foram retirados fragmentos da superfície inferior do corneto nasal inferior, em região bem distante do vestibulo nasal, para que se conseguissem áreas de mucosa recoberta por epitélio pseudoestratificado ciliado (41) (49).

As amostras da mucosa do corneto nasal inferior foram obtidas através da utilização de duas técnicas: biópsia com pinça saca-bocados de microcirurgia (41) (49), nos pacientes de número 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8; escovado com escova de nylon de broncofibroscopia, de 2mm de diâmetro (145) no paciente de número 5. Os dois tipos de procedimentos foram sempre precedidos por anestesia local com neotutocaina a 2%, com vasoconstritor, com exceção dos casos de número 1 e número 6, nos quais as biópsias foram realizadas sob anestesia geral, em outro serviço.

O controle de número 1 foi obtido através de biópsia do corneto nasal inferior realizada em cadáver, 12 horas após o óbito (88). No controle de número 2 a amostra de mucosa respiratória foi retirada da traquéia, durante a realização de broncofibroscopia, com pinça de biópsia de broncofibroscopia. O controle de número 3 foi um voluntário normal que se submeteu à biópsia de mucosa nasal, sob anestesia local e, no controle de número 4 o material foi obtido durante cirurgia para

correção de desvio de septo nasal.

Os fragmentos de biópsia foram imediatamente mergulhados em fixador de Karnovsky. A escova de nylon, após a realização do procedimento foi transportada imersa em fixador de Karnovsky até o laboratório de microscopia eletrônica onde, com o auxílio de uma lupa e uma pinça, foram retirados das cerdas da escova os fragmentos de mucosa, também posteriormente fixados em Karnovsky.

O processamento dos diversos tipos de material foi idêntico (pormenores técnicos discriminados no apêndice):

#### A-) Fixação-

1º- Em fixador de Karnovsky por 2 horas.

2º- Em tetróxido de ósmio a 1% por 2 horas.

3º- em acetato de Uranila a 0,5% pelo período de uma noite.

#### B-) Desidratação-

Em acetona, à temperatura ambiente.

#### C-) Inclusão-

Em Araldite, na composição citada no Apêndice.

#### D-) Cortes semi-finos-

Foram obtidos com navalha de vidro, no ultramicrotomo Sorvall, modelo MT-2B, em espessura aproximada de 200 nm e corados pelo azul de metileno-azur II. Estes cortes foram examinados ao microscópio óptico para seleção dos melhores blocos para os cortes ultra-finos.

#### E-) Cortes ultra-finos-

Foram feitos no ultramicrotomo Sorvall MT-5000 com navalha de diamante Diatome. Os cortes de tonalidade dourada, de espessura variando de 65 a 90 nm, foram colocados em telas de 200 malhas ("mesh") e corados pelo citrado de chumbo por 3 a 5 minutos. Estes cortes foram examinados ao microscópio eletrônico Zeiss, modelo EM-10, a uma voltagem de aceleração de 60 kV.

Foram fotografados campos onde os cílios apareciam em corte transversal perfeito, a um aumento de 20.000 vezes, que permitia perfeita visualização da estrutura microtubular do axonema. Cílios em cortes longitudinais também foram fotografados, para melhor avaliação dos elementos do aparelho basal e do capuz ciliar. Também foram registrados em fotografias cortes transversais, mesmo imperfeitos, que mostrassem cílios compostos. As fotografias acumuladas de cada caso foram utilizadas para se fazer uma avaliação quantitativa dos elementos normais do cílio e das alterações ultraestruturais encontradas. Todas as fotografias de cada conjunto foram cuidadosamente examinadas para que se excluíssem da quantificação áreas iguais fotografadas mais de uma vez (20).

Uma busca dos parâmetros abaixo mencionados foi realizada, de acordo com as seguintes orientações:

1º- Contagem de braços externos de dineína dos cílios fotografados em cortes transversal perfeito.

2º- Contagem dos braços internos de dineína nestes mesmos cílios.

3º- Contagem de cílios cortados em posição transversal que apresentassem configuração microtubular anormal, descrita de acordo com a seguinte classificação (111):

I- Microtúbulo simples, supranumerário, situado externamente aos microtúbulos periféricos;

II- Microtúbulo simples, supranumerário, situado internamente aos microtúbulos periféricos.

III- Pares supranumerários de microtúbulos centrais;

IV- Localização excêntrica do par de microtúbulos centrais;

V- Deslocamento central de uma ou mais duplas de microtúbulos periféricos;

VI- Falta de microtúbulos não relacionada à altura do corte (49);

VII- Outras anomalias.

49- Avaliação da disposição dos pes basais.

50- Observação de alterações das raízes ciliares.

60- Contagem de cílios compostos.

## VI-RESULTADOS

### 1- Discriminação dos Resultados Obtidos

Os resultados obtidos na contagem de braços externos, braços internos e microtúbulos, tanto em casos quanto em controles, podem ser apreciados nas tabelas 3A, 3B, 4A, 4B, 5 e gráficos 1,2,3,4,5,6,7 e 8. A listagem completa de todos os elementos contados, a partir dos quais as tabelas acima mencionadas foram construídas, consta do apêndice deste trabalho.

O menor número de cílios contados por caso foi de 20 e o maior 59.

A análise de braços externos, braços internos, configuração microtubular, corpúsculos basais e pés basais produziu um conjunto de informações em cada controle e cada caso da síndrome da discinesia ciliar, informações estas que são discriminadas a seguir:

#### -Controle nº 1-

Em ordem decrescente de facilidade de observação situaram-se os microtúbulos, os braços externos, os braços internos, os filamentos radiais e as bainhas centrais. Levando-se em conta o conjunto de informações disponíveis na literatura, no que diz respeito aos elementos citados acima, a ultraestrutura observada pode ser considerada como normal (Fig. 25). Apenas um dos cílios contados possuía padrão microtubular alterado (Tabela 5).



Os aparelhos basais visualizados também apresentaram a forma esperada e, nos campos examinados, não foram detectados cílios compostos (Tabela 7).

-Controle nº 2-

A ordem de facilidade de observação dos elementos estruturais foi a mesma do primeiro controle.

A ultraestrutura observada foi normal (Fig.26). Apenas 1 dos cílios contados apresentava padrão microtubular anormal (Tabela 5).

Quanto aos aparelhos basais foram visualizados pés basais com discrepância de orientação de até  $180^{\circ}$ , descritos na tabela número 6, como pés opostos (Fig. 27). Nos campos examinados encontrou-se 1 cílio composto (Tabela 7).

-Controle nº 3-

A ordem de facilidade de observação dos elementos estruturais foi a mesma dos controles anteriores.

A ultraestrutura observada foi normal (Fig. 29). Apenas 1 dos cílios contados apresentava padrão microtubular alterado (Tabela 5). Foram visualizados pés basais com discrepância de orientação de até  $180^{\circ}$  (Fig.31, 32). Não se encontraram cílios compostos nos campos examinados (Tabela 7).

-Controle nº 4-

A ordem de facilidade de observação dos elementos estruturais foi igual a dos controles anteriores.

A ultraestrutura ciliar encontrada no que tange a microtúbulos, braços externos, braços internos, raios e bainhas foi normal (Figura 33). Não houve alterações microtubulares entre os cílios contados (Tabela 5). Nos aparelhos basais visualizados foram identificados pés basais com discrepância de orientação de até  $180^\circ$  e também pés duplos (Figs. 34 e 10 respectivamente). Nos campos examinados foram contados 10 cílios compostos (Tabela 7).

-Paciente nº 1-

O achado ultraestrutural mais importante neste caso foi a dificuldade de visualização dos braços externos de dineína (Fig 35). Microtúbulos, braços internos, raios e bainhas apresentavam padrões de observação semelhantes aos controles. Três cílios mostraram configuração microtubular anormal (Tabela 5). Nos aparelhos basais foram observados pés opostos, duplos e triplos (Figs. 37, 38, 11 respectivamente). Nos campos examinados detectou-se a presença de 1 cílio composto (Tabela 7).

-Paciente nº 2-

No que se refere a microtúbulos, braços externos, braços internos, raios e bainhas centrais, a ultraestrutura neste caso foi indistinguível dos controles (Tabelas 3A e B, 4A e B, 5) (Fig. 39). Dois cílios contados apresentaram padrão microtubular alterado (Tabela 5). Nos aparelhos basais observaram-se pés com discrepância de orientação chamados de pés opostos na tabela 6 (Fig. 42). Foram contados 2 cílios

compostos nos campos examinados.

-Paciente nº 3-

O achado ultraestrutural mais significante neste caso foi a dificuldade de identificação dos braços externos de dineína (Fig. 43). Os braços externos quando visualizados, não apresentavam sua forma típica, semelhante a um gancho. Consideraram-se os esboços de braços externos com a finalidade de se conseguir uma comparação com o número de braços externos existentes nos controles (Tabelas 3A, 4A). O restante dos elementos, tais como microtúbulos, braços internos, raios e bainhas centrais, se mostraram semelhantes aos controles. Dois cílios contados possuíam conformação microtubular alterada. Os aparelhos basais apresentavam pés opostos (Fig. 45).

Foram identificados dezesseis cílios compostos nos campos examinados (Tabela 7).

-Paciente nº 4-

No que se refere a microtúbulos, braços externos, braços internos, raios e bainhas centrais, a ultraestrutura neste caso foi indistinguível dos controles (Fig. 46) (Tabela 3A e B, 4A e B, 5). Cinco cílios contados apresentaram padrão microtubular alterado (Tabela 5A). Nos aparelhos basais identificaram-se pés opostos (Fig. 48) e pés duplos. Contou-se apenas 1 cílio composto em todos os campos examinados.

-Paciente nº 5-

deste caso, a contagem de microtúbulos, braços externos e braços internos e a observação de raios e bainhas produziram resultados semelhantes aos controles (Tabela 3A e B, 4A e B, 5) (Fig. 50). Um cílio apresentou configuração microtubular alterada.

Os aparelhos basais observados podem ser classificados como normais quanto à orientação, pois não foram constatadas discrepâncias nos pés basais (Fig. 51). Contaram-se 4 cílios compostos nos campos examinados (Tabela 7).

-Paciente nº 6-

A primeira vista, a informação mais importante que se obtém da análise das fotografias deste caso é a intensa e frequente desorganização da disposição dos microtúbulos no interior do axonema em corte transversal (Fig. 53). A contagem dos elementos ultraestruturais, que obriga a uma observação mais cuidadosa, revela os seguintes dados:

1-Os braços externos frequentemente estão presentes (Tabela 4A);

2-Os microtúbulos centrais muitas vezes ocupam uma posição excêntrica no interior do axonema (tabela 5);

3-É muito comum o deslocamento de um ou mais pares periféricos para o interior do axonema (Tabela 5);

4-É muito difícil a identificação dos braços internos de dineína (Tabela 4B)

5-Os filamentos radiais, ou raios, são visíveis e apresentam tamanhos variáveis (Fig. 53).

Estas alterações, fazem os diagnósticos ultraestruturais de defeito de filamentos radiais e de braços internos de dineína, anormalidades que parecem ocorrer simultaneamente.

Nos aparelhos basais foram identificados pés opostos (Fig. 55). Contou-se apenas um cílio composto nos campos examinados (Tab. 7).

-Paciente nº 7-

Se no caso anterior a desorganização da estrutura dos axonemas em corte transversal era muito evidente, neste paciente, a própria estrutura da célula ciliada pareceu estar seriamente comprometida. O polo superior da célula ciliada, onde deveriam existir os cílios, em muitas fotografias (Fig. 20, 21, 64,66,69) apareceu substituído por uma única e grande bolha, no interior da qual se misturam aparelhos basais microtúbulos isolados e em grupos. Foi possível a contagem de 22 cílios em corte transversal (Fig. 59) que revelou os seguintes dados:

1-Os braços externos frequentemente estão presentes (Tabela 4A);

2-Os microtúbulos centrais muitas vezes ocupam uma posição excêntrica no interior do axonema (Tabela 5);

3-É muito comum o deslocamento de um ou mais pares periféricos para o interior do axonema (Tabela 5);

4-É muito difícil a identificação dos braços internos de dineína (Tabela 4B);

5-Os filamentos radiais, ou raios, são visíveis e apresentam tamanhos variáveis (Fig. 59)

Estas alterações, fazem os diagnósticos ultraestruturais de defeito de filamentos radiais e de braços internos de dineína, anormalidades que parecem ocorrer simultaneamente.

Nos aparelhos basais que não estavam totalmente desorganizados e alterados na sua estrutura, foram identificados pés opostos.

Um total de 24 cílios em corte transversal perfeito, que apareceram nos campos examinados, não puderam ter seus elementos contados, tal era o grau de desarranjo da estrutura dos axonemas. Sete cílios compostos, de conformação razoavelmente conservada, puderam ser identificados (Tabela 7).

-Paciente nº 8 -

No que se refere a microtúbulos, braços externos, braços internos raios e bainhas centrais, a ultraestrutura neste caso foi indistinguível dos controles (Fig. 70) (Tabelas 3A e B, 4A e B, 5). Apenas um cílio contado apresentou padrão microtubular alterado (Tabela 5). Os aparelhos basais se mostram "normais" (Fig. 71). Foi possível a identificação de sete cílios compostos nos campos examinados (Tabela 7).

Um resumo dos diagnósticos ultraestruturais dos pacientes é apresentado na tabela 8.

## 2- ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS DA CONTAGEM DE BRACOS EX- TERNOS E INTERNOS

Foi aplicado o teste de Wilcoxon para duas amostras independentes. A unidade amostral foi cílio.

Procedeu-se à classificação conjunta das  $N=m+n$  observações, em ordem crescente das amostras:  $X_1, X_2, \dots, X_m$  e  $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$  ( $m > n$ ) e obteve-se o valor de  $W = E O_j$ , onde  $O_j$  representa a ordem dos  $Y_j$  na classificação conjunta.

Em razão dos valores  $m$  e  $n$  serem grandes, utilizou-se a aproximação normal, pela estatística  $W^*$ . Demonstra-se que, quando  $m$  e  $n$  tendem ao infinito  $W^* \rightarrow N(0,1)$ .

Foram considerados os seguintes conjuntos de hipóteses unilaterais.

a) número de braços internos.

$H_0$  : Controle = casos

$H_1$  : Controle  $>$  casos

b) número de braços externos

$H_0$  : Controle = casos

$H_1$  : Controle  $>$  casos



c) número de braços externos

$$H_0 : \text{Controle} = \text{SDC1} + \text{SDC3}$$

$$H_1 : \text{Controle} > \text{SDC1} + \text{SDC3}$$

d) número de braços internos

$$H_0 : \text{Controle} = \text{SDC6} + \text{SDC7}$$

$$H_1 : \text{Controle} > \text{SDC6} + \text{SDC7}$$

A hipótese de nulidade é rejeitada sempre que  $|W^*| > z_\alpha$  para  $\alpha = 0,05$   $z_\alpha = 1,64$ ; com este valor, a hipótese de nulidade foi rejeitada em todos os conjuntos de hipóteses que foram propostos (Tabela 4C).

## VII- DISCUSSÃO

### 1- Considerações a respeito da casuística e da metodologia

A escolha dos casos participantes deste trabalho foi orientada no sentido de se atender aos critérios clínicos propostos para o diagnóstico da síndrome da discinesia ciliar(115). O paciente número 8 (SDCB\*) também foi incluído por se tratar de um provável portador da síndrome de Young (68), doença que talvez esteja relacionada à síndrome da discinesia ciliar.

Grande parte dos estudos sobre cílios tem sido realizada em epitélio da mucosa nasal, devido à facilidade de obtenção de amostras e ao pequeno risco de complicações para os pacientes (20) (40) (49) (141) (178).

Investigações prévias já demonstraram as similitudes de distribuição celular e propriedades elétricas entre o epitélio brônquico e o epitélio pseudoestratificado nasal (20) (82) (83), informações estas que autorizam a extrapolação dos resultados obtidos da análise do epitélio respiratório em fragmentos da mucosa nasal para o restante da árvore brônquica.

A variedade de técnicas anestésicas empregadas nas biópsias aconteceu entre os pacientes em razão de dois deles

(SDC1 e SDC6) terem sido biopsiados em outro serviço (Pavilhão Ferreira Filho, Porto Alegre, Rio Grande do Sul) onde o médico responsável julgou ser melhor para o procedimento o uso de anestesia geral.

Qualquer que seja o método para a retirada de amostras e sua posterior preparação para a microscopia eletrônica de transmissão os cortes finos avaliados contém apenas uma pequena porcentagem de cílios em seções transversais perfeitas, que permitem a análise da estrutura interna do axonema (145).

As biópsias foram preferidas porque os dados disponíveis na literatura indicavam que apenas as biópsias se adequavam a avaliação da orientação dos axonemas entre si através da comparação da posição dos microtúbulos centrais. Segundo Afzelius (3) (4) a orientação irregular dos cílios constitui um elemento importante no diagnóstico da síndrome da discinesia ciliar. O escovado é um procedimento citológico, que fornece uma suspensão de células na qual a disposição espacial dos cílios se altera pela dissociação dos elementos celulares do epitélio. Nos espécimes obtidos por escovado não se deve valorizar a disposição aleatória dos cílios (145) (151) quando diagnosticada através do par de microtúbulos centrais. Segundo Schneeberger e cols. (151), nestes casos pode-se utilizar a posição dos pés basais para esta avaliação.

Quanto ao controle colhido em necrópsia, já foi demonstrado que amostras do epitélio respiratório obtidas até 16 horas após a morte constituem um indicador bastante confiável do estado em vida dos cílios tanto do ponto de vista estrutural como no as-

pecto funcional (88). Foi possível restaurar a motilidade ciliar, em meios de suporte e temperatura adequados, até 60 horas após a morte. A avaliação da ultraestrutura não revelou anormalidades no arranjo microtubular e a preservação geral do tecido foi boa.

Em relação ao número de cílios contados por caso ou controle existem alguns dados importantes na literatura. Fox e cols., em trabalho publicado em 1983 (50), analisam a ultraestrutura de milhares de cílios de vários grupos de pacientes em um microscópio eletrônico de transmissão, dotado de goniômetro e acoplado a um circuito fechado de televisão, que facilitou a quantificação dos elementos do axonema. Neste mesmo estudo foram testados vários agentes fixadores e os melhores resultados foram obtidos com fixador de Karnovsky ao qual se adicionou sulfato de magnésio (49). Foram contadas anormalidades que afastavam o axonema do padrão microtubular clássico 9+2, tais como:

1-aumento ou diminuição do número de duplas periféricas e túbulos centrais;

2-Microtúbulos isolados acessórios;

3-ausência de microtúbulos centrais e, algumas vezes, substituição do par central por um par periférico.

Os resultados obtidos para os diversos grupos foram:

1-epitélio brônquico de fumantes-média de 3% de anormalidades em 24.912 cílios examinados;

2-epitélio brônquico de não fumantes-média de 2,44% de anormalidades em 5.991 cílios examinados;

3-epitélio brônquico de pacientes com infecções pulmonares repetidas-média de 3,73% de anormalidades em 12.355 cílios examinados;

4-epitélio brônquico de pacientes com neoplasia de pulmão-média de 3,35% de anormalidades em 15.823 cílios examinados;

5-epitélio nasal de pacientes portadores de retinite pigmentosa, doença já anteriormente associada a uma maior prevalência de anomalias ciliares (49)- média de 7,43% em 4.681 cílios examinados;

6-epitélio nasal de indivíduos normais-média de 2,4% de anomalias em 4.041 pacientes examinados.

A comparação entre estes valores mostrou que existe um aumento significativo de alterações estruturais microtubulares em fumantes, pacientes com infecções crônicas pulmonares e portadores de neoplasias de pulmão.

Muito embora os autores recomendem a análise de pelo menos 500 cílios antes de se estabelecer a porcentagem de cílios anormais, os resultados obtidos neste trabalho não são muito diferentes dos apresentados por outros autores e por estes mesmos pesquisadores, em época anterior; (20) (49) (141) (178), que contaram números de cílios muito menores, como por exemplo, 25 cílios por paciente (20). Como já era esperado diminuiu a variação das porcentagens de anormalidades entre pacientes de um mesmo grupo. No entanto, o mesmo achado de uma prevalência maior de anormalidades em portadores de retinite pigmentosa aconteceu em contagens de 683 cílios por paciente e contagens de 25 cílios por paciente (49) (50).

## 2- A análise dos resultados

A busca de anomalias ciliares nos pacientes e controles participantes do estudo levou à familiarização com a ultraestrutura ciliar normal e também com suas variações. As fotografias assim obtidas, que ilustram este trabalho, podem servir de orientação a quem se interesse futuramente pelo assunto, já que esta reunião de imagens dos aspectos ultraestruturais ciliares não existe publicada no Brasil e dificilmente se encontra na literatura internacional sobre o tema.

A presença de cílios compostos, alterações de membrana ciliar, microtúbulos supranumerários e granularidade aumentada da matriz citoplasmática em indivíduos normais e também nos pacien-

tes afetados pela síndrome parecem indicar que tais alterações são inespecíficas e desencadeadas por inúmeros tipos de agentes lesivos. Estes achados concordam com as conclusões de outros autores (4) (20) (23) (29) (81) (84) (141) (168).

Em animais inferiores os cílios compostos parecem cumprir finalidades específicas, como por exemplo, aumentar a rigidez do conjunto, fato este que favoreceria o funcionamento de um cílio mais longo (153). O próprio estudo do perfil do movimento ciliar, descrito por Sleigh (153) foi realizado em um cílio composto, de onde se infere que tal movimento é considerado padrão para o batimento ciliar normal. Levanta-se portanto, uma dúvida quanto ao significado patológico dos cílios compostos. A maior frequência deste tipo de cílio em situações de agressão aguda ou crônica ao epitélio respiratório pode representar uma resposta do epitélio a estes estímulos, resposta esta que talvez não seja necessariamente prejudicial ao transporte mucociliar.

Nos sete pacientes (SDC1, SDC2, SDC3, SDC4, SDC5, SDC6, SDC7) que preenchiam completamente os critérios diagnósticos para inclusão na síndrome da discinesia ciliar (115) a gravidade do quadro clínico foi muito variável. Pacientes de idade comparável (SDC3 e SDC7) aparecem em pontos extremos do espectro clínico; um deles foi a óbito por insuficiência respiratória crônica e cor pulmonale descompensado (SDC7) e nunca teve condições físicas para realizar a contento uma prova funcional ventilatória; o outro (SDC3) tem sintomatologia pulmonar pouco importante e suas queixas principais se devem à sinusopatia crônica e à infertilidade. É provável que a evolução clínica esteja diretamente

relacionada ao grau de transporte mucociliar que o paciente consiga preservar, apesar dos defeitos ciliares. No que se refere à motilidade dos espermatozóides, o paciente número 3, acima citado (SDC3) apresenta apenas 20% de formas móveis, no entanto, já estão descritos na literatura casos de infertilidade sem acometimento pulmonar (101).

A presença da síndrome de Kartagener parece não ter relação com a gravidade do quadro clínico, situação esta ilustrada pelas histórias dos pacientes número 1 e número 7 ambos com Kartagener; o primeiro com excelente evolução e boas condições gerais e o segundo progredindo para óbito letal. Estas observações concordam com os dados de outros autores (140).

O estudo ultraestrutural conseguiu identificar alterações compatíveis com a síndrome da discinesia ciliar em quatro dos pacientes analisados, resultado este corroborado pela análise estatística das contagens de braços internos e externos. Nos pacientes restantes a ultraestrutura foi praticamente normal, inclusive em um deles portador da Síndrome de Kartagener (SDC2). Raras publicações tem relatado casos semelhantes de indivíduos com síndrome de Kartagener e ultraestrutura ciliar normal (44) (69).

O oitavo paciente do grupo (SDCB\*) parece se encaixar no diagnóstico de síndrome de Young (68): sintomatologia importante de vias aéreas inferiores e superiores, grande comprometimento funcional pulmonar, azoospermia obstrutiva, com biópsia de testículo normal, e ultraestrutura ciliar sem alterações detectáveis à microscopia eletrônica de transmissão. Como tais indivíduos também possuem transporte mucociliar muito diminuído, é pos-



sível que eles se enquadrem na síndrome da discinesia ciliar e tenham alterações ciliares estruturais fora do alcance do poder de resolução dos métodos diagnósticos disponíveis.

A contagem de elementos estruturais do axonema em casos e controles confirmou plenamente os achados de outros autores (50) (179) de que eles não são sempre visíveis, mesmo em indivíduos normais e o diagnóstico de deficiências, especialmente de braços externos e internos depende de uma comparação cuidadosa com os resultados conseguidos em pessoas livres de sinais e sintomas relacionados à síndrome.

No que se refere aos aparelhos basais, levando-se em conta os resultados obtidos em casos e controles, é possível que a presença de mais de um pé basal seja frequente em seres humanos normais do mesmo modo como é frequente em outros mamíferos (157). Eles podem estar distribuídos na parede do corpúsculo basal de tal modo que um único corte transversal ou longitudinal seja insuficiente para demonstrá-los. No caso de cortes transversais a visualização de um único pé não exclui a possibilidade de que existam outros pés em diferentes posições ao longo do eixo longitudinal do corpúsculo basal; em se tratando de cortes longitudinais a presença de um único pé também não afasta a existência de outros pés situados em pontos diferentes do perímetro do corpúsculo basal e difíceis de serem demonstrados naquela profundidade de corte.

Determinados cortes podem atingir pés basais situados em um único plano longitudinal ou transversal, e, nestes casos, fica fácil a observação de dois ou mais pés basais em um único

corpúsculo basal

Em fotografias de cortes longitudinais de corpúsculos basais que registram a presença de vários pés completos cada um deles ligado a seu corpúsculo, algumas vezes é possível detectar a imagem de outros pés sem os corpúsculos que aparentam estar em planos longitudinais ligeiramente diferentes do conjunto dos mais visíveis; tal fato parece se ajustar à hipótese de que os pés podem ser múltiplos (Fig. 32).

Admitindo-se como verdade esta multiplicidade dos pés do corpúsculo basal, estes elementos não se ajustam mais à condição de indicadores da direção do batimento ciliar (127) (153).

Além disso, cabe ainda a respeito deste tópico o seguinte raciocínio: nos cortes longitudinais que mostrem corpúsculo basais e seus respectivos axonemas, se um dos corpúsculos apresentar um pé os outros cílios no mesmo corte também deverão ter pés, caso eles não sejam todos visíveis isto significará que eles estão situados em planos diferentes e, portanto, "desorientados". Esta situação de cílios com e sem pés num mesmo corte longitudinal é freqüente mesmo em indivíduos normais (Figs. 30, 31 e 32).

Abandonados os pés como elementos indicadores da direção do batimento ciliar, de acordo com os resultados deste trabalho, que se opõem aos dados disponíveis na literatura (3) (4) (111) (127) (153), sobram os microtúbulos centrais para este fim. O trabalho de Nielsen e colaboradores (111) demonstrou grande variação na orientação dos microtúbulos centrais quando esta era avaliada em cortes próximos ao ápice do cílio, em razão de modi-

ficações ocorridas durante o preparo do material ou então, resultante normal do batimento ciliar. Para minimizar este problema o autor recomenda que os microtúbulos centrais sejam examinados em cortes próximos à base. Como tais cortes não apareceram em todos os casos e controles aqui estudados, a orientação ciliar não foi julgada.

O estudo ultraestrutural dos cílios abriu perspectivas interessantes para a correlação anátomo-clínica em Pneumologia; no entanto as informações acumuladas até agora são insuficientes para esclarecer a variedade dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes que atendem aos critérios diagnósticos da síndrome da discinesia ciliar, e ainda, muitas delas são contraditórias.

Novos processos de fixação e coloração na microscopia eletrônica de transmissão (89), certamente contribuirão para aprimoramento das imagens obtidas. Outras técnicas de microscopia associadas a análises bioquímicas poderão confirmar ou infirmar os conhecimentos que se tem hoje sobre o assunto. Além disso, há necessidade de se estabelecer uma correspondência entre os achados estruturais e a função dos cílios, através de métodos capazes de mimetizar adequadamente as condições presentes "in vivo" e que também permitam o estudo isolado dos diferentes fatores intervenientes no transporte mucociliar normal. Tais métodos ainda não estão disponíveis.

### VIII-CONCLUSÕES

- 1- As fotografias obtidas em controles e casos permitiram a identificação dos elementos normais da ultraestrutura ciliar à microscopia eletrônica de transmissão .
- 2 -O diagnóstico ultraestrutural de deficiências de componentes ciliares pôde ser feito, porém sempre em comparação com os achados em controles normais, já que tais componentes não aparecem na sua totalidade mesmo em indivíduos livres de doença.
- 3- Alterações da membrana ciliar, granularidade aumentada da matriz citoplasmática, microtúbulos em falta ou supranumerários, por aparecerem indistintamente em controles e casos parecem ser anomalias adquiridas, desencadeadas por agentes agressores; defeitos nos braços de dineína e em filamentos radiais, neste trabalho, estiveram relacionados exclusivamente a casos da síndrome da discinesia ciliar.
- 4- O estudo ultraestrutural ciliar à microscopia eletrônica de transmissão consegue confirmar apenas alguns diagnósticos da síndrome; a presença de ultraestrutura normal não afasta a hipótese de discinesia ciliar.

- 5- Existem algumas informações na literatura que podem ser postas em discussão, como é o caso do número de pés no aparelho basal e a utilidade do pé basal na indicação da orientação ciliar. Pelos resultados deste trabalho é possível que a multiplicidade de pés seja frequente em seres humanos normais.
- 6- A biópsia de mucosa nasal feita sob anestesia local com pinça sacabocados de microcirurgia mostrou-se eficiente na obtenção de amostras do epitélio respiratório e isenta de complicações graves.
- 7- A mesma técnica acima, utilizada em necrópsias também supre adequadamente a necessidade de controles normais, desde que os cadáveres biopsiados tenham seus antecedentes conhecidos.

**IX- Referencias Bibliográficas**

001. Afzelius, B.A. - Cilia and flagella that do not conform to the 9+2 pattern. J. Ultrastruct. Res., 9: 381-392, 1963.
002. Afzelius, B.A. - A human syndrome caused by immotile cilia. Science, 193: 317-319, 1976.
003. Afzelius, B.A. - The immotile-cilia syndrome and other ciliary diseases. Int. Rev. Exp. Pathol., 19: 1-43, 1979.
004. Afzelius, B.A. - "Immotile" Syndrome and ciliary abnormalities induced by infection and injury. Am. Rev. Respir. Dis., 124: 107-109, 1981.
005. Afzelius, B.A. - Immotile cilia syndrome: ultrastructural features. Eur. J. Respir. Dis., 63(Suppl. 118): 117-122, 1982.
006. Afzelius, B.A. - Basal bodies in the immotile cilia syndrome. J. Submicrosc. Cytol., 15: 111-114, 1983.
007. Afzelius, B.A.; Camner, P.; Mossberg, B. - Acquired ciliary defects compared to those seen in the immotile-cilia syndrome. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 5-10, 1983.
008. Afzelius, B.A.; Eliasson, R. - Male and female infertility problems in the immotile cilia syndrome. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 144-147, 1983.
009. Afzelius, B.A.; Eliasson, R.; Johnson, I.; Lindholmer, C. - Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. J. Cell. Biol., 66: 225-232, 1975.
010. Afzelius, B.A.; Gargani, G.; Romano, C. - Abnormal length of cilia as a possible cause of defective mucociliary clearance. Eur. J. Respir. Dis., 66: 173-180, 1985.

011. Aillsby, R.L.; Ghadially, F.N. - Atypical cilia in human bronchial mucosa. J. Pathol., 109: 75-78, 1973.
012. Allen, R.D. - A reinvestigation of cross-sections of cilia. J. Cell. Biol., 37: 825-831, 1968.
013. Antonelli, M.; Modesti, A.; De Angelis, M. Marcolini, P.; Luca-relli, N.; Grifo, S. - Immotile cilia syndrome: radial spokes deficiency in a patient with kartagener's triad. Acta Paediatr. Scand., 70: 571-73, 1981.
014. Baan, S.; Veerman, A.J.P.; Weltevreden; Feenstra, L. - Kartage-ner's syndrome: clinical symptoms and laboratory studies. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 91-95, 1983.
015. Bemis, D. A.; Kennedy, J.R. - An improved system for studying the effect of Bordetella bronchiseptica on the ciliary activity of canine tracheal epithelial cells. J. Infect. Dis., 144: 349-357, 1981.
016. Blasi, A.; Oliveri, D. - Propriedades reológicas do muco. In Hi-persecreção Brônquica. Blasi, A.; Oliveri, D.(Eds.), São Pau-lo, Editor Andrei, pags. 71-82, 1982.
017. Blenkinsopp, W.K. - Proliferation of the respiratory tract epit-helium in the rat. Exp. Cell. Res., 46: 144-154, 1967.
018. Camner, P.; Mossberg, B.; Afzelius, B.A. - Measurements of tra-cheobronchial clearance in patients with immotile-cilia syn-drome and its value in differential diagnosis. Eur. J. Respir. Dis., 64:(Suppl. 127): 57-63, 1983.
019. Carson, J.L.; Collier, A.M.; Clyde, W.A.Jr. - Ciliary membrane alterations occurring in experimental Mycoplasma pneumoniae infection. Science, 206: 349-350, 1979.

020. Carson, J.L.; Collier, A.M.; Hu, S.C.S. - Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. N. Engl. J. Med., 312: 463-468, 1985.
021. Carson, J.L.; Collier, A.M.; Knowles, M.R.; Boucher, R.C.; Rose, J.G. - Morphometric aspects of ciliary distribution and ciliogenesis in human nasal epithelium. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 6996-6999, 1981.
022. Chang, S.C. - Microscopic properties of whole mounts and sections of human bronchial epithelium of smokers and non smokers. Cancer, 10: 1246-1262, 1957.
023. Chao, J.; Turner, J.A.P.; Sturgess, J.M. - Genetic heterogeneity of dinein - Deficiency in cilia from patients with respiratory disease. Am. Rev. Respir. Dis., 126: 302-305, 1982.
024. Chopra, S.K.; Taplin, G.V.; Elan, D.; Carson, S.A.; Golde, D. - Measurement of tracheal mucociliary transport velocity in humans - Smokers versus non smokers (preliminary findings). Am. Rev. Respir. Dis., 119(Suppl): 205, 1979.
025. Clara, M. - Zur histobiologie des bronchalepithels. Z. Mikrosk. Anat. Forsch., 41: 321-347, 1937.
026. Clarke, S.W.; Lopez-vidriero, M.T. - The effect of a beta 2 - Agonist on the activity of human bronchial cilia in vitro. J. Physiol.(London), 336: 40-41, 1983.
027. Corbeel, L.; Cornillie, F.; Lauweryns, J.; Boel, M.; Van Den Berghe, G. - Ultrastructural abnormalities of bronchial cilia in children with recurrent airway infections and bronchiectasis. Arch. Dis. Child, 56: 929-933, 1981.



028. Corkey, C.W.B.; Levison, H.; Peterturner, J.A. - The immotile cilia syndrome, a longitudinal survey. Am. Rev. Respi. Dis. 124: 544-548, 1981.
029. Cornillie, F.J.; Lauweryns, J.M.; Corbeel, L. - Atypical bronchial cilia in children with recurrent respiratory tract infections, a comparative ultrastructural study. Pat. Res. Pract. 178: 595-604, 1984.
030. Corssen, G.; Allen, C.R. - Cultured human respiratory epithelium: it's use in the comparison of the cytotoxic properties of local anesthetics. Anesthesiology, 21: 237-243, 1960.
031. Dahlgren, S.E.; Dalen, H. - Ultrastructural observations on chemically induced inflammation in guinea pig trachea. Virchows Arch. (Cell. Pathol.), 11: 211-223, 1972.
032. Dalhamn, T. - The effect of cigarette smoke on ciliary activity in the upper respiratory tract. Archs. Otolaryngol. 70: 166-168, 1959.
033. Denning, C.R.; Sommers, S.C.; Quigley, H.J.Jr. - Infertility in male patients with cystic fibrosis. Pediatrics, 41: 7-17, 1968.
034. Dentler, W.L. - Structures linking the tips of ciliary and flagellar microtubules to the membrane. J. Cell. Sci. 42: 207-220, 1980.
035. Dentler, W.L. - Microtubule-membrane interactions in cilia and flagella. Int. Rev. Cytol. 72: 1-47, 1981.
036. Dentler, W.L. - Attachment of the cap to the central microtubules of Tetrahymena cilia. J. Cell. Sci. 66: 167-173, 1984.

037. Dentler, W.L. - Isolation of capped cilia from bovine trachea and the effect of caps on microtubule assembly. J. Cell. Biol., 103: 279 A., 1986.
038. Dentler, W.L.; Rosenbaum, J. L - Flagellar elongation and shortening in Chlamydomonas lilli structures attached to the tips of flagellar microtubules and their relationship to the directionality of flagellar microtubule assembly. J. Cell. Biol., 74: 747-759, 1977.
039. Dirksen, E.R.; Satir, P. - Ciliary activity in the mouse oviduct as studied by transmission and scanning electron microscopy. Tissue and Cell, 4: 389-404, 1972.
040. Ehouman, A.; Pinchon, M.C.; Escudier, E.; Bernaudin, J.F. - Ultrastructural abnormalities of respiratory cilia. Virchows Arc.(Cell. Pathol.), 48: 87-95, 1985.
041. Eliasson, R; Mossberg, B.; Camner, P.; Afzelius, B.A. - The immotile-cilia syndrome: a congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infection and male sterility, New Engl. J. Med., 297: 1-6, 1977.
042. Ericson, L.E.; Hakanson, R.; Larson, B.; Owman, C.; Sundler, F. - Fluorescence and electron microscopy of amine-storing enterochromaffin-like cells in tracheal epithelium of mouse. Z. Zellforsch Mikrosk. Anat., 124: 532-545, 1972.
043. Escalier, D.; Jouannet, P.; David, G. - Abnormalities of the ciliary axonemal complex in children: an ultrastructural and cinematic study in a series of 34 cases. Biol. Cell, 44: 271-282, 1982.

044. Escudier, E.; Escalier, D.; Homasson, J.P.; Pinchon, M.C.; Bernaudin, J.F. - Unexpectedly normal cilia and spermatozoa in an infertile man with kartagener's syndrome. Eur. J. Respir. Dis., 70: 180-186, 1987.
045. Evander, E.; Arborelius, Jr.M.; Jonson, B.; Simonsson, B.G.; Svensson, G. - Lung function and bronchial reactivity in six patients with immotile cilia syndrome. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 12): 137-143, 1983.
046. Fawcett, D.W.; Porter, K.R. - A study of the fine structure of ciliated epithelia. J. Morphol., 94: 221-281, 1954.
047. Fonzi, L.; Lungarella, G.; Patresi, R. - Lack of kinocilia in the nasal mucosa in the immotile cilia syndrome. Eur. J. Respir. Dis., 63: 558-563, 1982.
048. Foster, W.M.; Bergofsky, E.H.; Albert, R.E. - Effect of adrenergic agents and their mode of action on mucociliary clearance in man. J. Appl. Physiol. Resp. Environ. Exercise Physiol., 41: 146-152, 1976.
049. Fox, B.; Bull, T.B.; Arden, G.B. - Variations in the ultrastructure of human nasal cilia including abnormalities found in retinitis pigmentosa. J. Clin. Pathol., 33: 327-335, 1980.
050. Fox, B.; Bull, T.B.; Oliver, T.N. - The distribution and assessment of electron-microscopic abnormalities of human cilia. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 11-18, 1983.
051. Friedman, M.; Stott, F.D.; Poole, D.O.; Dougherty, R.; Chapman, G.A.; Watson, H.; Sackner, M.A. - A new roentgenographic method for estimating mucous velocity in airways. Am. Rev. Respir. Dis., 115: 67-72, 1977.

052. Gibbons, B.H.; Gibbons, I.R. - The effect of partial extraction of dynein arms on the movement of reactivated sea-urchin sperm. J. Cell. Sci., 13: 337-357, 1973.
053. Goodenough, U.W.; Heuser, J.E. - Substructure of outer dynein arm. J. Cell. Biol., 95: 798-815, 1982.
054. Goodenough, U.W.; Heuser, J.E. - Structural comparison of purified dynein arms. J. Mol. Biol., 180: 1083-1118, 1984.
055. Goodenough, U.W.; Heuser, J.E. - Outer and inner dynein arms of cilia and flagella. Cell, 41: 341-342, 1985.
056. Goodenough, U.W.; Heuser, J.E. - Substructure of inner dynein arms, radial spokes and the central pair - Projection complex of cilia and flagella. J. Cell. Biol., 100: 2008-2018, 1985.
057. Greenstone, M.; Cole, P.J. - Failure of isoprenaline to stimulate human respiratory cilia in vitro. Thorax, 38: 227, 1983.
058. Greenstone, M.; Cole, P.J. - Ciliary function in health and disease. BR. J. DIS. CHEST, 79: 9-26, 1985.
059. Greenstone, M.; Jones, R.J.; Dewar, A.; Neville, B.; Cole, P.J. - Hydrocephalus and primary ciliary dyskinesia. Archs. Dis. Childh., 59: 481-482, 1984.
060. Greenwood, M.F.; Holland, P. - The mammalian respiratory tract surface. a scanning electron microscopic study. Lab. Invest., 27: 296-304, 1972.
061. Haimo, L.T.; Rosenbaum, J.L. - Cilia, flagella and microtubules. J. Cell. Biol., 91: 125S-130S, 1981.
062. Haimo, L.T.; Telzer, B.R., Rosenbaum, J.L. - Dynein binds to and crossbridges cytoplasmic microtubules. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76: 5759-5763, 1979.

063. Hando, T.; Okado, D.M.; Zamboni, L. - Atypical cilia in human endometrium. J. Cell. Biol., 39: 475-481, 1968.
064. Hard, R.; Rieder, C.L. - Mucociliary transport in newt lungs: the ultrastructure of the ciliary apparatus in isolated epithelial sheets and in functional triton - Extracted models. Tissue Cell, 15: 227-243, 1983.
065. Hata, H.; Yano, Y.; Miki-noumura, T. - Atp concentration dependency of the tubule-extrusion velocity from the axonemes. Exp. Cell. Res., 120: 416-419, 1979.
066. Hata, H.; Yano, Y.; Mohri, T., Miki-noumura, T. - Atp driven tubule extrusion from axonemes without outer dynein arms of sea-urchin sperm flagella. J. Cell. Sci., 41: 331-340, 1980.
067. Heino, M. - Morphological changes related to ciliogenesis in the bronchial epithelium in experimental conditions and clinical course of disease. Eur. J. Resp. Dis., 71(Suppl. 151): 1-38, 1987.
068. Hendry, W.F.; Knight, R.K.; Whitfield, H.N.; Stansfeld, A.G.; Pryse-davies, J.; Ryder, T.A.; Pavia, D.; Bateman, J.R.M.; Clarke, S.W. - Obstructive azoospermia: respiratory function tests, electron microscopy and the results of surgery. Br. J. Urol., 50: 598-604, 1978.
069. Herzon, F.S.; Murphy, S. - Normal ciliary ultrastructure in children with kartagener's syndrome. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 89: 81-83, 1980.
070. Huang, B.; Piperno, G.; Luck, D.J.L. - Paralyzed flagella mutants of Chlamydomonas reinhardtii defective for axonemal doublet microtubule arms. J. Biol. Chem., 254: 3091-3099, 1979.

071. Iravani, J. - Flimmer bewegung in den intrapulmonalen luftwegene der ratte. Pflugers Arch., 297: 221-237, 1967.
072. Iravani, J.; Van As, A. - Mucous transport in tracheobronchial tree of normal and bronchitic rats. J. Pathol., 106: 81-93, 1972.
073. Jean, Y.; Langlais, J.; Roberts, K.D.; Chapdelaine, A.; Bleau, G. - Fertility of a woman with non functional ciliated cells in the fallopian tubes. Fertil. Steril., 31: 349-350, 1979.
074. Jeffery, P.K. - Morphological features of airway surface epithelial cells and glands. Am. Rev. Respir. Dis., 128: S14-S20, 1983.
075. Jeffery, P.K.; Reid, L. - New features of rat airway epithelium: a quantitative and electron-microscopic study. J. Anat., 120: 295-320, 1975.
076. Jeffery, P.K.; Reid, L.M. - The respiratory mucous membrane. In Respiratory Defense Mechanisms, Part I, Brain, J.D.; Proctor, D.F., Reid, L.M.(Eds.), New York and Basel, Marcel Dekker, Pags. 193-245, 1977.
077. Jeffery, P.K.; Rogers, D.F.; Ayers, M.M. - Effect of oral acetylcysteine on tobacco smoke - Induced secretory cell hyperplasia. Eur. J. Respir. Dis., 66(Suppl. 139): 117-122, 1985.
078. Jonsson, M.S.; Mc Cormick, J.R.; Gillies, C.G.; Gundos, B. - Kartagener's syndrome with motile spermatozoa. New Engl. J. Med., 307: 1131-1133, 1982.
079. Kamiya, R.; Okamoto, M. - A mutant of Chlamydomonas reinhardtii that lacks the flagellar outer dynein arm but can swim. J. Cell. Sci., 74: 181-191, 1985.

080. Kartagener, M. - Zur pathologie der bronchiektasien: bronchiektasien bei situs viscerum invertus. Beitr. Klin. Tuberk., 83: 489-501, 1933.
081. Katz, S.M.; Holsclaw, D.S. - Ultrastructural features of respiratory cilia in cystic fibrosis. Am. J. Clin. Pathol., 73: 682-685, 1980.
082. Knowles, M.R.; Buntin, W.H.; Bromberg, P.A.; Gatzky, J.T.; Boucher, R.C. - Measurements of transepithelial electric potential differences in the trachea and bronchi of human subjects in vivo. Am. Rev. Respir. Dis., 126: 108-112, 1982.
083. Knowles, M.R.; Carson, J.L.; Collier, A.M.; Gatzky, J.T.; Boucher, R.C. - Measurements of nasal transepithelial electric potential differences in normal human subjects in vivo. Am. Rev. Respir. Dis., 124: 484-490, 1981.
084. Konrádová, V.; Vavrová, V.; Hlousková, Z.; Copová, M.; Tománek, A.; Houstek, J. - Ultrastructure of bronchial epithelium in children with chronic or recurrent respiratory diseases. Eur. J. Respir. Dis., 63: 516-525, 1982.
085. Kuhn, C.; Engleman, W. - The structure of the tips of mammalian respiratory cilia. Cell. Tiss. Res., 186: 491-498, 1978.
086. Le Cluyse, E.L.; Dentler, W.L. - Asymmetrical microtubule capping structures in frog palate cilia. J. Ultrastruct. Res., 86: 75-85, 1984.
087. Lee, K.S.; Park, S.S. - Effect of halothane, enflurane, and nitrous oxide on tracheal ciliary activity in vitro. Anesth. Analg., 59: 426-430, 1980.

088. Lee, R.M.K.W.; Rossman, C.M.; O'Brodivich, H. - Assessment of postmortem ciliary motility and ultrastructure. Am. Rev. Respir. Dis., 136: 445-447, 1987.
089. Levinson, H.; Mindorff, C.M.; Chao, J.; Turner, J.A.P.; Sturgess, J.M.; Stringer, D.A. - Pathophysiology of the ciliary motility syndromes. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 102-116, 1983.
090. Lucas, A.M.; Douglas, L.C. - Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. II - Mucous clearance in man, monkey and other animals. Arch. Otolaryngol., 20: 518, 1934.
091. Lungarella, G.; De Santi, M.M.; Palatresi, R.; Tosi, P. - Ultrastructural observations on basal apparatus of respiratory cilia in immotile cilia syndrome. Eur. J. Respir. Dis., 66: 165-172, 1985.
092. Lungarella, G.; Fonzi, L.; Pacini, E. - Atypical cilia in rabbit bronchial epithelial cells induced by elastase: an ultrastructural study. Pathology, 131: 379-383, 1980.
093. Machefer, H. - Ciliary activity and metachronism in protozoa. In Cilia and Flagella, Sleigh, M.A.(Ed.), London and New York, Academic Press, Pags. 199-286, 1974.
094. Mc Dowell, E.M.; Barret, L.A.; Harris, C.C. - Abnormal cilia in human bronchial epithelium. Arch. Pathol. Lab. Med., 100: 429-436, 1976.
095. Menco, B.P.M. - Qualitative and quantitative freeze-fracture studies on olfactory and nasal respiratory structures of frog, ox, rat and dog. Cell. Tiss. Res., 207: 183-209, 1980.
096. Mendenhall, W.L.; Shreeve, K. - The effect of cigarette smoke on the tracheal cilia. J. Pharmacol. Exp. Ther., 60: 111-112, 1937.



097. Mitchell, D.R.; Rosenbaum, J.L. - A motile Chlamydomonas flagellar mutant that lacks outer dynein arms. J. Cell. Biol., 100: 1228-1234, 1985.
098. Mogami, Y.; Takahashi, K. - Calcium and microtubule sliding in ciliary axonemes isolated from Paramecium caudatum. J. Cell. Sci., 61: 107-121, 1983.
099. Mohri, H. - Aminoacid composition of "tubulin" constituting microtubules of sperm flagella. Nature, 217: 1053-1054, 1968.
100. Morrow, P.E.; Gibb, F.R.; Gazioglu, K.M. - A study of particulate clearance from the human lungs. Am. Rev. Respir. Dis., 96: 1209-1221, 1967.
101. Moryan, A.; Guay, A.T.; Kurtz, S.; Nowak, P.J. - Familial ciliary dyskinesia: A cause of infertility without respiratory disease. Fertility and Sterility, 44: 539-542, 1985.
102. Mossberg, B. - Immotile-cilia syndrome: clinical features. Eur. J. Respir. Dis., 63(SUPPL 118): 111-115, 1982.
103. Mossberg, B. - The immotile-cilia syndrome; ultrastructurally heterogeneous and clinically homogeneous. Eur. J. Respir. Dis., 66: 161-163, 1985.
104. Mossberg, B.; Afzelius, B.A.; Eliasson, R.; Camner, P. - On the pathogenesis of obstructive lung disease. a study on the immotile-cilia syndrome. Scand. J. Respir. Dis., 59: 55-65, 1978.
105. Mossberg, B.; Camner, P.; Afzelius, B.A. - The immotile-cilia syndrome compared to the other obstructive lung diseases: A clue to their pathogenesis. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 129-136, 1983.

106. Nadel, R.H.; Stringer, D.A.; Levison, H.; Peter Turner, J.A.; Sturgess, J.M. - The immotile-cilia syndrome: radiological manifestations. Radiology, 154: 651-655, 1985.
107. Naitoh, Y.; Eckert, R. - The control of ciliary activity in protozoa. In Cilia and Flagella, edited by M.A. Sleight, Academic Press, London, New York, PP. 305-352, 1974.
108. Negri, E.M.; Komatsuzaki, M.; Sakae, R.S. - Alterações do epitélio respiratório e poluição. J. Pneumol., 13(Supl. 3): 13-20, 1987.
109. Neustein, H.B.; Nickerson, B.; O'neal, M. - Kartagener's syndrome with absence of inner dynein arms of respiratory cilia. AM. Rev. Respir. Dis., 122: 979-981, 1980.
110. Newhouse, M.T. - Primary ciliary dyskinesia: what has it taught us about pulmonary disease? Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 151-156, 1983.
111. Nielsen, M.H.; Pedersen, M.; Christensen, B.; Mygind, N. - Blind quantitative electron microscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesia and from normal subjects. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 19-30, 1983.
112. Okagaki, T.; Kamiya, R. - Microtubule sliding in mutant chlamydomonas axonemes devoid of outer or inner dynein arms. J. Cell. Biol., 103: 1895-1902, 1986.
113. Omoto, C.K.; Kung, C. - Rotation and twist of the central-pair microtubules in cilia of Paramecium. J. Cell. Biol., 87: 33-46, 1980.
114. Pack, R.J.; Richardson, P.S. - The aminergic innervation of the human bronchus: a light and electron microscopic study. J. Anat., 138: 493-502, 1984.

115. Palmblad, J.; Mossberg, B.; Afzelius, B.A. - Ultrastructural, cellular, and clinical features of the immotile-cilia syndrome. Ann. Rev. Med., 35: 481-492, 1984.
116. Palombini, B.C.; Azevedo, S.P.; Seattolin, I., Porto, N.S. - Síndrome do cílio imóvel: uma atualização com apresentação de 8 novos casos de Síndrome de Kartagener. J.Pneumol., 6 (supl.): 37-38, 1980
117. Pavia, D. - Acute respiratory infections and mucociliary clearance. Eur. J. Respir. Dis., 71: 219-226, 1987.
118. Pavia, D.; Sutton, P.P.; Agnew, J.E.; Lopez-vidriero, M.T.; Newman, S.P.; Clarke, S.W. - Measurement of bronchial mucociliary clearance. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 41-56, 1983.
119. Pedersen, M. - Specific types of abnormal ciliary motility in kartagener's syndrome and analogous respiratory disorders. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 78-90, 1983.
120. Pedersen, M.; Mygind, N. - Ciliary motility in the immotile cilia syndrome. Br. J. Dis. Chest., 74: 239-245, 1980.
121. Pedersen, H.; Rebbe, H. - Absence of arms in the axoneme of immobile human spermatozoa. Biol. Reprod., 12: 541-4, 1975.
122. Pedersen, M.; Stafanger, G. - Bronchopulmonary symptoms in primary ciliary dyskinesia - A clinical study of 27 patients. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 118-128, 1983.
123. Peterturner, J.A.; Corkey, C.W.B.; Lee, J.Y.C.; Levison, H.; Sturgess, J. - Clinical expressions of immotile cilia syndrome. Pediatrics, 67: 805-810, 1981.
124. Piperno, G.; Huang, B.; Luck, D.J.L. - Two-dimensional analysis of flagellar proteins from wild-type and paralysed mutants of

- Chlamydomonas reinhardtii. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74: 1600-1604, 1977.
125. Piperno, G.; Luck, D.J.L. - Axonemal adenosine triphosphatases from flagella of Chlamydomonas reinhardtii: purification of two dyneins. J. Biol. Chem., 254: 3084-3090, 1979.
126. Piperno, G.; Luck, D.J.L. - Inner arm dyneins from flagella of Chlamydomonas reinhardtii. Cell, 27: 331-340, 1981.
127. Pitelka, D.R. - Basal bodies and root structures. In Cilia and Flagella. Sleight, M.A.(Ed.), London and New York, Academic Press, Pags 437-469, 1974.
128. Portman, R.W.; Lecluyse, E.L.; Dentler, W.L. - Development of microtubule capping structures in ciliated epithelial cells. J. Cell. Sci., 87: 85-94, 1987.
129. Proctor, D.F.; Andersen, I.; Lundqvist, G. - Nasal mucociliary function in humans. In Respiratory Defense Mechanisms, Part I. Brain, J.D. Proctor, D.F., Reid, L.M.(Eds), New York, Marcel Dekker, pags 427-451, 1977.
130. Purkinje, J. E.; Valentin, G. - Discovery of the existence of continual vibratory movements produced by cilia in amphibia, birds and mammiferous animals. Dublin J. Med. Chem. Sic., 7: 279-284, 1835.
131. Quinlan, M.F.; Salman, S.D.; Swift, D.L.; Wagner, H.N.; Proctor, D.F. - Measurement of mucociliary function in man. Am. Rev. Respir. Dis., 99: 13-23, 1969.
132. Rakieten, N.; Rakieten, M.L.; Feldman, D.; Boykin, M.J. - Mammalian ciliated respiratory epithelium. Archs. Otolaryngol., 56: 494-503, 1952.

133. Reed, S.E.; Boyde, A. - Organ cultures of respiratory epithelium infected with rhinovirus and parainfluenza virus studied by scanning electron microscope. Infect. Immun., 6: 68-76, 1972.
134. Reid, L.M.; Coles, S.J. - The bronchial epithelium of humans. In The Endocrine Sung in Health and Disease, Becker, K.L.; Gazdar, A.F.; Philadelphia, Saunders, pags. 56-78, 1984.
135. Reimer, A.; Klementsson, K.; Ursing, J.; Wretlind, B. - The mucociliary activity of the respiratory tract 1. inhibitory effects of products of Pseudomonas aeruginosa on rabbit trachea in vitro. Acta Otolaryngol.(Stockh), 90: 462-469, 1980.
136. Rhodin, J.A.G. - Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa. Am. Rev. Respir. Dis., 93: 1-15, 1966.
137. Rosenbaum, J.; Child, F. - Flagellar regeneration in protozoan flagellates. J. Cell. Biol., 34: 345:364, 1967.
138. Rosenbaum, J.L; Moulder, J.; Ringo, D.L. - Flagellar elongation and shortening in Chlamydomonas I. the use of cyclohexamide and colchicine to study the synthesis and assembly of flagellar proteins. J. Cell. Biol., 41: 60, 1969.
139. Rossman, C.M.; Forrest, J.B.; Lee, R.M .K .W.; Newhouse, M.T. - The dyskinetic cilia syndrome: ciliry motility in immotile-cilia syndrome. Chest., 78: 580-582, 1980.
140. Rossman, C.M.; Forrest, J.B.; Ruffin, R.E.; Newhouse, M.T. - Immotile-cilia syndrome in persons with and wihout kartagener's syndrome. Am. Rev. Respir. Dis., 121: 1011-1016, 1980.
141. Rossman, C.M.; Lee, R.M.K.W.; Forrest, J.B.; Newhouse, M.T. - Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects

- and in subjects with various respiratory diseases. Am. Rev. Respir. Dis., 129: 161-167, 1984.
142. Rott, H.D. - Kartagener's syndrome and the syndrome of immotile cilia. Hum. Genet., 46: 249-261, 1979.
143. Rott, H.D. - Genetics of kartagener's syndrome. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 1-4, 1983.
144. Rutland, J.; Cox, T.; Dewar, A.; Cole, P. - Screening for ciliary dyskinesia - A spectrum of defects of motility an structure. Eur. J. Resp. Dis., 64(Suppl. 127): 71-77, 1983.
145. Rutland, J.; Dewar, A.; Cox, T.; Cole, P. - Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. J. Clin. Pathol., 35: 357-359, 1982.
146. Sackner, M.A.; Epstein, M.; Wanner, A. - Effect of beta-adrenergic agonists aerosolized by freon propellant on tracheal mucous velocity an cardiac output. Chest., 69: 593-598, 1976.
147. Santa Cruz, R.; Landa, J.; Hirsch, J.; Sackner, M.A. - Tracheal mucous velocity in normal man and patients with obstructive lung disease effects of terbutaline. Am. Rev. Respir. Dis., 109: 458-463, 1974.
148. Satir, P. - On the evolutionary stability of the 9+2 pattern. J. Cell. Biol., 12: 181-184, 1962.
149. Satir, P. - Studies on cilia II. Examination of the distal region of the ciliary shaft and the role of the filaments in motility. J. Cell. Biol., 26: 805-834, 1965.
150. Satir, P. - The present status of the sliding microtubule model of ciliary motion. In Cilia and Flagella, Sleight, M.A.(Ed.), London and New York Academic Press, pags. 131-142, 1974.

151. Scheneberger, E.E.; McCormack, J.; Issenberg, H.J.; Schuster, S.R.; Gerald, P.S. - Heterogeneity of ciliary morphology in the immotile-cilia syndrome in man. J. Ultrastruc. Res., 73: 34-43, 1980.
152. Silveira, M. - Microtubulos, cilios e flagelos. In Biologia Celular, Vidal e Melo, (Eds.) Rio de Janeiro e São Paulo, Livraria Atheneu, pags. 119-137, 1987.
153. Sleigh, M.A. - The nature and action of respiratory tract cilia. In Respiratory Defense Mechanisms, Part I, Brain, J.D.; Proctor, D. F. And Reid L. M. (Eds.), New York and Basel, Marcel Dekker, pags. 247-288, 1977.
154. Sleigh, M.A. - Kartagener's syndrome, ciliary defects and ciliary function. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 157-161, 1983.
155. Sleigh, M.A.; Blake, J.R.; Liron, N.; The propulsion of mucus by cilia. Am. Rev. Respir. Dis., 137: 726-741, 1988.
156. Sorokin, S.P. - Recent work on developing lungs. In Organogenesis, de Haan, R. L. and Ursprung, H. (Eds.), New York, Holt, Rinehart and Winston, pags. 467-491, 1965.
157. Sorokin, S.P. - Reconstructions of centriole formation and ciliogenesis in mammalian lungs. J. Cell. Sci., 3: 207-230, 1968.
158. Steinman, R.M. - An electron microscopic study of ciliogenesis in developing epidermis and trachea in the embryo of Xenopus laevis. Am. J. Anat., 122: 19-56, 1968.
159. Sturgess, J.M.; Chao, J.; Peter Turner, J.A. - Transposition of ciliary microtubules: another cause of impaired ciliary motility. New Engl. J. Med., 303: 318,322, 1980.

160. Sturgess, J.M.; Chao, J.; Wong, J.V.; Aspin, N.; Turner, P. - Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. New Engl. J. Med., 300: 53-56, 1979.
161. Sturgess, J.M., Peter Turner, J.A. - Ultrastructural Pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. Perspec. Pediat. Pathol. 8:133-161, 1984.
162. Sturgess, J.M.; Thompson, M.W.; Czegledy-Nagy, E.; Peter Turner, J.A. - Genetic aspects of immotile cilia syndrome. Am. J. Med. Genet., 25:49-160, 1986.
163. Summers, K.E.; Gibbons, I.R. - Adenosine triphosphate induced sliding of tubules in trypsin-treated flagella of sea-urchin sperm. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 68: 3092-3096, 1971.
164. Summers, K.E.; Gibbons, I.R. - Effects of trypsin digestion on flagellar structures and their relationship to motility. J. Cell. Biol., 58: 618-629, 1973.
165. Takahashi, K.; Shingyoji, C.; Kamimura, S. - Microtubule sliding in reactivated flagella. In Simposia of the Society for Experimental Biology, XXXV, Prokaryotic and Encaryotic Flagella, Amos, W.B.; Ducret, J.G. (Eds), Cambridge, University Press, pags. 159-177, 1982.
166. Thompson, G.A.; Baugh, L.C.; Walker, L.F. - Nonlethal deciliation of Tetrahymena by a local anaesthetic and its activity as a tool for studying cilia regeneration. J. Cell. Biol., 61: 253-257, 1974.
167. Tilney, L.G.; Bryan, J.; Bush, D.J.; Fujiwara, K.; Mooseker, M.S.; Murphy, D.B.; Snyder, D.H. - Microtubules: evidence for 13 protofilaments. J. Cell. Biol., 59: 267-275, 1973.



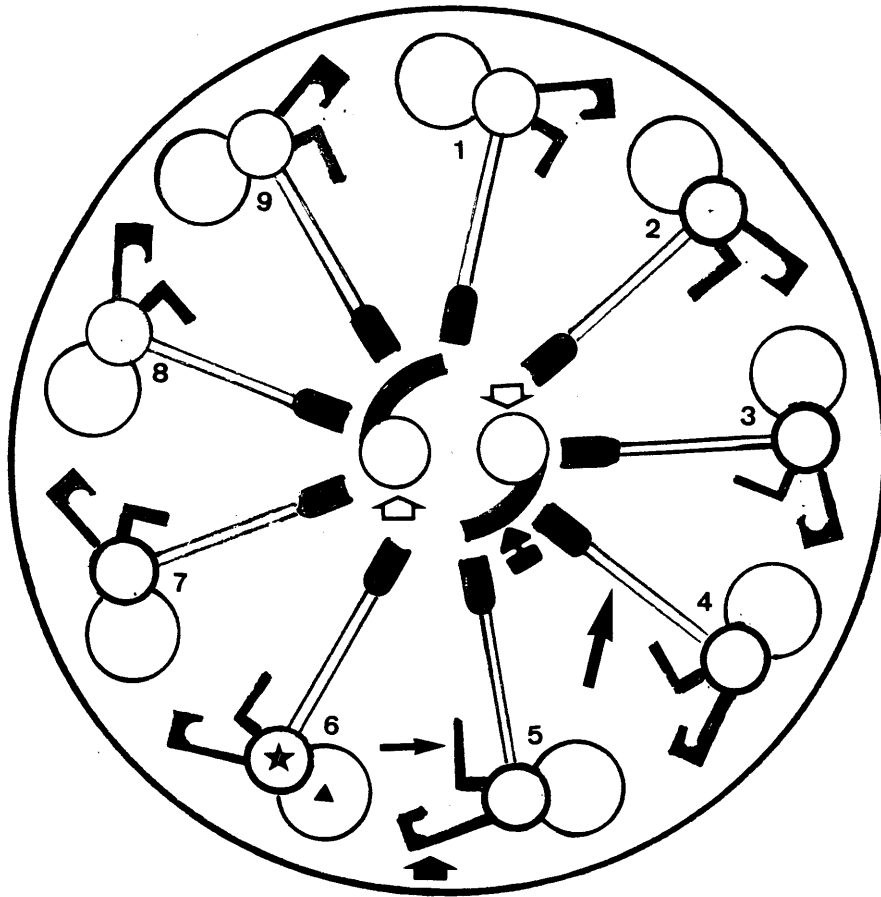
168. Torikata, C.; Takeuchi, H.; Yamaguchi, H. Et Al - Abnormal cilia in bronchial mucosa. Virchows Arch. Pathol. Anat., 371: 121-129, 1976.
169. Waite, D.A.; Wakefield, S.J.; Moriarty, K.M.; Lewis, M.E.; Cuttance, P.C.; Scott, A.G. - Polynesian bronchiectasis. Eur. J. Respir. Dis., 64(Suppl. 127): 31-36, 1983.
170. Walker, T.R.; Kiefer, J.E. - Ciliostatic components in the gas phase of cigarette smoke. Science, 153: 1248-1250, 1966.
171. Warner, F.D. - New observations on flagellar fine structure: the relationship between matrix structure and the microtubule component of the axoneme. J. Cell. Biol., 47: 159-182, 1970.
172. Warner, F.D. - The fine structure of the ciliary and flagellar axoneme. In Cilia and Flagella, Sleigh, M.A.(Ed.), London and New York, Academic Press, pags. 11-37, 1974.
173. Warner, F.D. - Structure function relationships in cilia and flagella. In Electron Microscopy of Proteins, Harris, J.R.(Ed.), London, Academic Press Ltd., pags. 301-344, 1981.
174. Warner, F.D. - Organization of the interdoublet links in Tetrahymena cilia. Cell. Motility, 3: 321-332, 1983.
175. Watson, J.H.L.; Brinkman, G.L. - Electron microscopy of the epithelial cells of normal and bronchitic human bronchus. Am. Rev. Respir. Dis., 90: 851-861, 1964.
176. Weaver, A.; Hard, R. - Reactivation of isolated ciliar tufts: outer dynein arms do not contribute to beat frequency below 35 micromolar of ATP. J. Cell. Biol., 95: 197A, 1983.
177. Whitelaw, A.; Evans, A.; Corrin, B. - Immotile cilia syndrome: a new cause of neonatal respiratory distress. Arch. Dis. Child., 56: 432-435, 1981.






178. Wilton, L.J.; Teichtahl, H.; Temple-smith, P.D.; De Kretser, D.M. - Structural heterogeneity of the axonemes of respiratory cilia and sperm flagella in normal men. J. Clin. Invest., 75: 825-831, 1985.
179. Wisseman, C.L.; Simel, D.L.; Spock, A.; Shelburne, J.D. - The prevalence of abnormal cilia in normal pediatric lungs. Arch. Pathol. Lab. Med., 105: 552-555, 1981.
180. Witman, G.B. - The site of in vivo assembly of flagellar microtubules. Ann. N. Y. Acad. Sci., 253: 178-191, 1975.
181. Witman, G.B.; Plummer, J.; Sanders, G. - Chlamydomonas flagellar mutants lacking radial spokes and central tubules: structure, composition and function of axonemal components. J. Cell. Biol., 76: 729-747, 1978.
182. Wong, Y.C.; Buck, R.C. - An electron microscopic study of metaplasia of the rat tracheal epithelium in vitamin A deficiency. Lab. Invest., 24: 55-66, 1971.
183. Wood, R.E.; Wanner, A.; Hirsch, J.; Farrer, P.M. - Tracheal mucociliary transport in patients with cystic fibrosis and its stimulation with terbutaline. Am. Rev. Resp. Dis., 111: 733-738, 1975.
184. Worthington, W. C.; Cathcart, R. S. - Ciliary currents on ependymal surfaces. Ann. N. Y. Acad. Sci., 130: 944-950, 1965.
185. Yager, J.; Ellman, H.; Dulfano, M.J. - Human ciliary beat frequency at three levels of the tracheobronchial tree. Am. Rev. Resp. Dis., 121: 661-665, 1980.
186. Yano, Y.; Miki-Noumura, T. - Sliding velocity between outer doublet microtubules of sea-urchin sperm axonemes. J. Cell. Sci., 44: 169-186, 1980.

187. Yano, Y.; Miki-Noumura, T. - Recovery of sliding ability in arm-depleted flagellar axonemes after recombination with extracted dynein I. J. Cell. Sci., 48: 223-239, 1981.
188. Yates, A.L. - Methods of estimating the activity of the ciliary epithelium within the sinuses. J. Laryngol. Otol., 3: 554-560, 1924.
189. Yeates, D.B.; Aspin, N.; Levison, H.; Jones, M.T.; Bryan, A.C. - Mucociliary tracheal transport rates in man. J. Appl. Physiol. Resp. Environ. Exercise Physiol., 39: 487-495, 1975.
190. Yergin, B.M.; Saketkhoo, K.; Michaelson, E.D.; Serafini, S.M.; Kovitz, K.; Sackner, M.A. - A roentgenographic method for measuring nasal mucous velocity. J. Appl. Physiol. Resp. Environ. Exercise Physiol., 44: 964-968, 1978.
191. Ziment, I. - Fisiopatologia e farmacologia do escarro. In Farmacologia e Terapêutica Respiratória. Ziment, I. (Ed), Rio de Janeiro, Interamericana, pags. 41-48, 1982.

x-Appendice

1- Esquema de um cílio em corte transversal.



ESQUEMA 1 - SECÇÃO TRANSVERSAL DE UM CÍLIO MOSTRANDO SEUS ELEMENTOS: SUBTÚBULO A ★ E SUBTÚBULO B ▲ DOS PARES PERIFÉRICOS, BRAÇO EXTERNO DE DINEÍNA , BRAÇO INTERNO DE DINEÍNA , FILAMENTOS RADIAIS , MICROTÚBULOS CENTRAIS  E BAINHA CENTRAL . CORTES VISUALIZADOS DA BASE PARA O ÁPICE DO AXONEMA APRESENTAM BRAÇOS DE DINEÍNA DISPOSTOS EM SENTIDO HORÁRIO.

2-DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES PARTICIPANTES DA PES-  
QUISA

Paciente número 1-

F.A.R., 12 anos de idade, sexo feminino, cor branca, desde os 7 anos de idade tem história de obstrução nasal, coriza mucóide ou mucopurulenta, aspiração faríngea, tosse produtiva com expectoração mucosa e, as vezes, mucopurulenta; apresenta episódios de espasmo brônquico, durante infecções virais e tem diminuição de acuidade auditiva, que se agrava quando aparece obstrução nasal. Não há relato de manifestações importantes de outros órgãos ou aparelhos.

Ao exame físico mostra-se eufneica e com mucosas normocoradas. As bulhas cardíacas são rítmicas, e audíveis no 5º espaço intercostal direito; não há sopros. Nos campos pulmonares, o murmúrio vesicular está presente e simétrico; notam-se ainda sibilos expiratórios difusos. No abdome, o fígado é palpável a 1cm do rebordo costal esquerdo.

A investigação radiológica do tórax demonstra:

-presença de situs inversus universalis;

-atelectasia do lobo medio anatômico, que se encontra no hemitórax esquerdo.

As imunoglobinas séricas são normais e a dosagem de sódio e cloro no suor também se encontra dentro dos limites da normalidade.

-Paciente número 2-

H.H.V., 2 anos de idade, sexo masculino, cor branca, desde o nascimento tem história de coriza mucosa ou mucopurulenta, obstrução nasal, tosse produtiva, crises de espasmo brônquico e febre pelo menos uma vez por mês. Já teve diagnóstico radiológico de pneumonia por duas vezes e também dois episódios de otite média. De antecedentes familiares apresenta um irmão morto aos 25 dias de idade, de causa não conhecida pelos pais e um irmão de 6 anos de idade com queixas respiratórias (paciente número 5). Não há relatos de manifestações importantes de outros órgãos e aparelhos.

Ao exame físico mostra-se bem nutrido, com desenvolvimento neuropsíquico e motor compatíveis com idade. É eupneico e suas mucosas se apresentam normocoradas.

À otoscopia as membranas timpânicas possuem área cicatriciais, bilateralmente.

As bulhas cardíacas são rítmicas, audíveis no 4<sup>o</sup> espaço intercostal direito; não há sopros. Nos campos pulmonares notam-se roncos e estertores subcrepitantes difusos. No abdome, o fígado é palpável a 1cm do rebordo costal esquerdo.

A investigação radiológica do tórax e seios da face demonstra:

- presença de situs inversus universalis;



- sinais de sinusite maxilar.

As imunoglobinas séricas são normais e a dosagem de sódio e cloro no suor também se encontra dentro dos limites da normalidade.

-Paciente número 3-

E.T., 25 anos de idade, sexo masculino, cor branca, tem história de coriza mucosa e/ ou mucopurulenta, aspiração faríngea, tosse produtiva e crises freqüentes de espasmo brônquico, desde a infância. Não é fumante. Periodicamente necessita de antibioticoterapia para infecções bacterianas sinusais importantes. É infértil e os dados do espermatograma revelam oligospermia, com dosagem hormonais normais e 80% dos espermatozoides de forma normal porém imóveis. Não há relatos de manifestações importantes de outros órgãos ou aparelhos.

Ao exame físico é eupneico e possui mucosas normocoradas. O exame da orofaringe mostra secreção em parede posterior da faringe, proveniente da nasofaringe.

As bulhas são rítmicas audíveis no 5º espaço intercostal esquerdo; não há sopros. Nos campos pulmonares a ausculta é normal. No abdome o fígado é palpável a 1cm do rebordo costal direito.

A investigação radiológica do tórax e seios da face demonstra:

-coração e pulmões normalmente posicionados; não há situs inversus;

-sinais de pansinusite.

A dosagem de sódio e cloro no suor foi normal. À prova ventilatória também se situou dentro dos limites da normalidade.

-Paciente número 4-

F.R.F.W.B., 31 anos de idade, sexo feminino, cor branca, tem história de tosse produtiva e crises de espasmo brônquico desde a infância, sem períodos de melhora. Há 2 anos, no final de sua segunda gravidez, apresentou episódio de pneumonia e desta época em diante a sintomatologia pulmonar se agravou, passando a ter características típicas de supuração pulmonar crônica, com a expectoração de mais de 60ml de secreção amarelada por dia. Faz uso quase constante de antibióticos. Queixa-se de cefaléia crônica e hiposmia. Tem uma irmã com diagnóstico de "asma" e dextrocardia. Não é fumante. Não há relatos de manifestações importantes em outros órgãos e aparelhos.

Ao exame físico mostra-se eupneica e com mucosas normocoradas. Não tem baqueteamento de dedos.

As bulhas cardíacas são rítmicas, audíveis no 5º espaço intercostal esquerdo. Não há sopros. Nos campos pulmonares notam-se roncocalcos e sibilos disseminados e estertores consonantes em base direita, faces anterior, lateral e posterior. No abdome, o fígado é palpável a 1cm do rebordo costal direito.

O exame radiológico do tórax e seios da face e a broncografia à direita demonstram:

-coração e pulmões em situação normal; não há situs inversus;

-opacidades heterogêneas em ambas as bases pulmonares mais evidentes a direita;

-sinais de pansinusite;

-bronquectasias cilíndricas em segmento medial do lobo médio e segmentos basais, anterior, lateral e medial.

A dosagem de sódio e cloro no suor foi normal e a prova ventilatória revelou defeito obstrutivo importante de pequenas vias aéreas.

-Paciente número 5-

M.A.V., 6 anos de idade, sexo masculino, cor branca, tem história de crises esporádicas de espasmo brônquico desde a primeiro ano de vida, tosse com expectoração especialmente nos episódios de infecções virais, que normalmente se complicam com infecções bacterianas dos seios da face. Teve dois quadros pneumônicos diagnosticados radiologicamente, o primeiro com menos de 1 anos de idade e o segundo aos 6 anos de idade. Durante o primeiro ano de vida apresentou alguns episódios de otite média. Queixa-se de lacrimejamento constante. Possui um irmão com problemas respiratórios e dextrocardia (paciente número 2). Não há relatos de manifestações importantes de outros órgãos e aparelhos.

Ao exame físico é eupneico e tem mucosas normocoradas. As bulhas cardíacas são rítmicas e audíveis no 5º espaço intercostal esquerdo; não há sopros. Nos campos pulmonares notam-se raros sibilos expiratórios. No abdome, o fígado é percutível em hipocôndrio direito.

A investigação radiológica do tórax e seios da face demonstra:

- coração e pulmões em situação anatômica usual; não há situs inversus;
- hiperinsuflação pulmonar discreta;
- sinais de sinusite maxilar.

A dosagem de sódio e cloro no suor foi normal.

-Paciente número 6-

M.A.B.S., 32 anos de idade, sexo masculino, cor branca, tem história de tosse produtiva e crises de sibilância desde a infância, sem dispnéia importante. Informa piora das crises de espasmo brônquico com a exposição à poeira domiciliar e à fumaça de cigarro. Foi fumante dos 13 aos 27 anos, 3 cigarros por dia. Aos 16 anos apresentou um episódio de pneumonia. De antecedentes familiares refere que o pai faleceu de tuberculose pulmonar. Não há relatos de manifestações importantes de outros órgãos e aparelhos.

Ao exame físico apresenta-se emagrecido, eupneico e com mucosas normocoradas. As bulhas cardíacas são rítmicas e audíveis no 5º espaço intercostal, à direita; não há sopros. Nos campos pulmonares

notam-se estertores subcrepitantes e sibilos difusos. No abdome, o fígado é percutível em hipocôndrio esquerdo.

O estudo radiológico do tórax, com esôfago opacificado permite os seguintes diagnósticos:

- situs inversus universalis;

- opacidades pulmonares difusas, irregulares, predominantes na metade inferior de ambos os pulmões, onde se observam nódulos, acinares ou lobulares, micronódulos, espessamento da parede de brônquios e pequenas cavidades cistóides, algumas delas com retenção de secreção. No terço superior dos dois pulmões identificam-se áreas bolhosas, micronódulos calcificados e pequenas estrias.

- não existem anormalidades no coração, aorta e veias intratorácicas;

- não há estenose na traquéia e brônquios principais;

- não há lesões pleurais.

A dosagem de sódio e cloro no suor foi normal. O espermograma mostrou oligospermia e 100% de espermatozóides imóveis.

-paciente número 7-

M.S.S., 22 anos de idade, sexo masculino, cor branca, teve história de tosse produtiva e crises de sibilância desde a infância. Tais crises e a tosse foram leves até os 10 anos de idade e pioraram muito desde então. A secreção era eliminada em grande quantidade (mais de 60 ml por dia) e, nos últimos anos, necessitou frequentemente de antibioticoterapia. Desde setembro de 1986 foi dependente de oxigênio que utilizava tanto em casa, como durante suas internações em hospital. Tinha também queixas compatíveis com sinusopatia crônica, tais como obstrução nasal, coriza mucopurulenta e aspiração faríngea.

Nunca fumou. De antecedentes familiares, relatava a existência de uma irmã, morta aos 21 anos de idade com diagnóstico de "bronquectasias". Não havia queixas importantes de outros órgãos e aparelhos.

Ao iniciar o seu acompanhamento no serviço o paciente já apresentava sinais e sintomas de cor pulmonale por insuficiência respiratória crônica grave, quadro este que evoluiu para óbito.

Ao exame físico, na sua primeira consulta, apresentava-se dispneico em repouso e com cianose importante de extremidades.

As bulhas cardíacas eram rítmicas, taquicárdicas e audíveis no 6º espaço intercostal à direita. Nos campos pulmonares notavam-se roncos, sibilos e estertores subcrepitantes disseminados.

No abdome, o fígado era palpável a 3 cm do rebordo costal direito. Havia edema leve de membros inferiores até o terço inferior das pernas. O exame radiológico do tórax e dos seios da face revelou:

-situs inversus universális;

-opacidades heterogêneas difusas em ambos os pulmões, com áreas de favoelamento e espessamento peribrônquico, mais importantes nas bases.

-sinais de pansinusite.

A dosagem de sódio e cloro no suor foi normal. A gasometria do sangue arterial já mostrava em novembro de 1986 a gravidade da situação: pH de 7,4;  $PO_2$  de 30 mmHg;  $PCO_2$  de 55 mmHg; bicarbonato de 34 mEq por litro e excesso de bases de + 9.

-Paciente número 8-

L.T.Y., 25 anos de idade, sexo masculino, raça amarela, relata "bronquite" desde a infância, caracterizada por tosse produtiva diária, episódios infecciosos de repetição e crises de chiadeira. Além da doença pulmonar, refere também sinusite crônica e vários episódios de otite média, que resultaram em perfuração da membrana timpânica à direita e déficit auditivo bilateral progressivo.

Nos últimos anos vem notando piora do quadro pulmonar com aumento na frequência e intensidade dos processos infecciosos e dispnéia aos medios esforços.

De hábitos informava tabagismo durante cinco anos (1 maço de cigarros por dia), interrompido há dois anos após ter tomado conhecimento do seu provável diagnóstico, e da relação do mesmo com o problema do irmão já falecido.

O paciente é casado há três anos e, apesar de negar a utilização de métodos anticoncepcionais, não tem filhos.

Ao exame físico apresenta pulso, pressão arterial e frequência cardíaca normais. Existe discreta cianose de extremidades e unhas em vidro de relógio. À otoscopia há retração bilateral da membrana timpânica com perfuração à direita.

O tórax tem leve aumento do diâmetro antero-posterior, mv bastante diminuído, de modo global, roncos, estertores subcrepitantes e consonantes em bases, expiração prolongada e sibilos esparsos.

A ausculta cardíaca revela bulhas hipofonéticas audíveis no 5º espaço intercostal à esquerda.

O exame dos órgãos genitais mostra testículos de tamanho normal e cordão espermático também normal à palpação.

No restante não foram detectadas outras anomalias.

O exame radiológico do tórax e dos seios da face revelou:

-hiperinsuflação pulmonar global;

-opacidades heterogêneas predominantes em bases pulmonares;

-sinais de pansinusite.

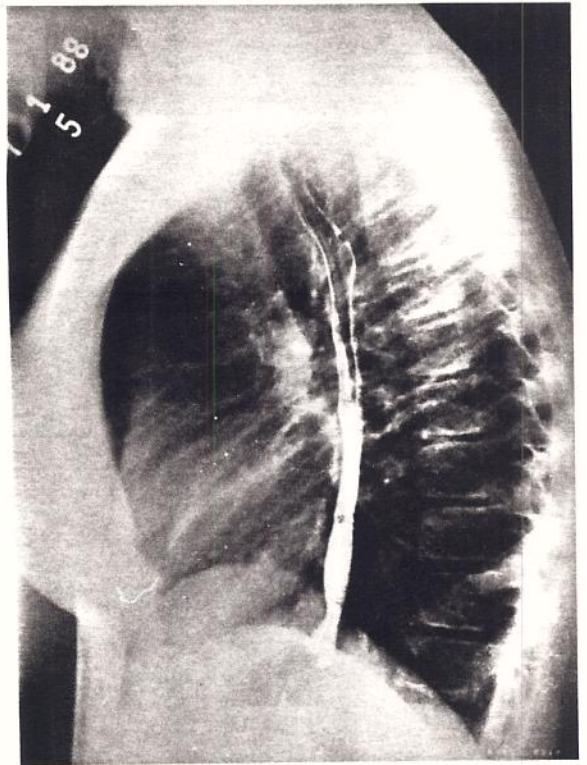
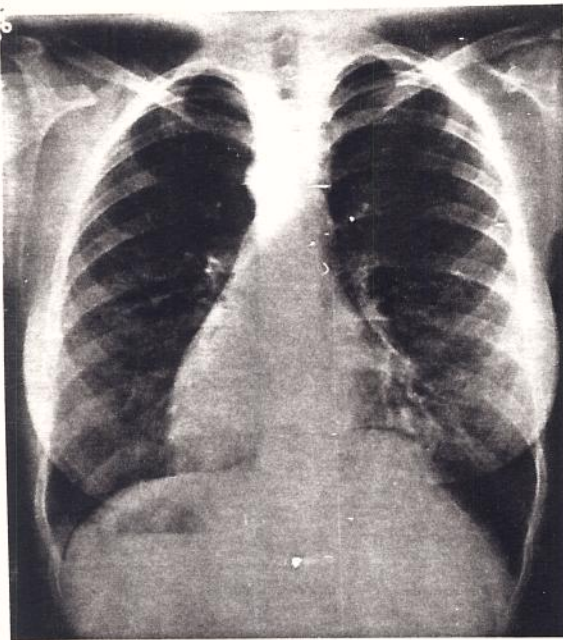
A tomografia computadorizada do tórax demonstrou imagens cavitárias compatíveis com bronquectasias.

A dosagem de sódio e cloro no suor foi normal, assim como as imunoglobinas séricas.

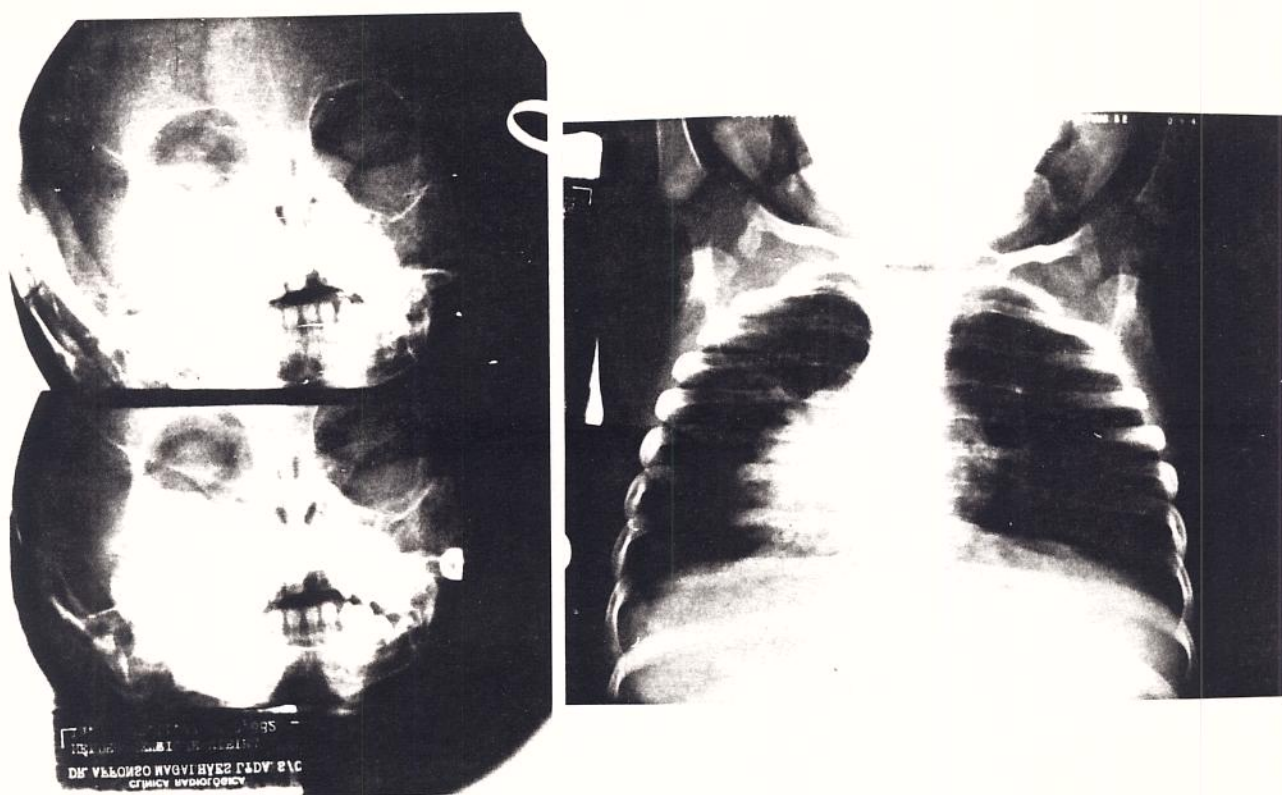


O espermograma não mostrou espermatozoides e a biópsia de testículos foi normal, o que faz o diagnóstico de azoospermia obstrutiva.

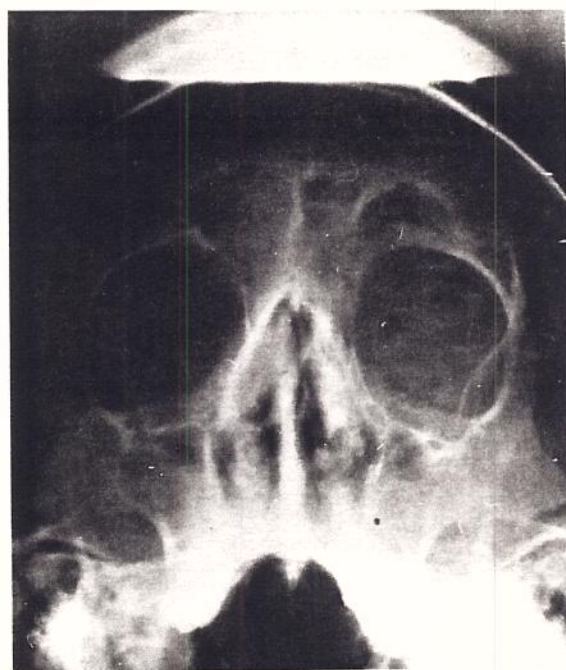
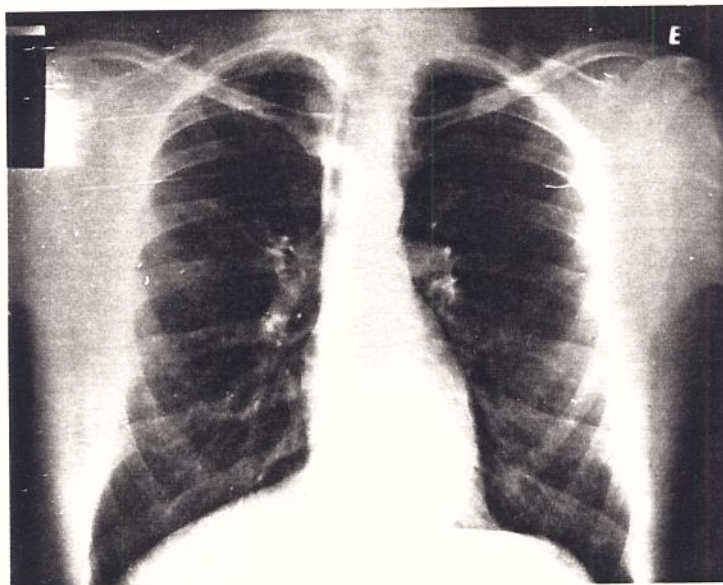
3- Estudio radiológico dos pacientes.



PACIENTE N° 1 - RADIOGRAMAS DE TÓRAX DEMONSTRANDO A PRESENÇA DE SITUS INVERSUS E DE OPACIDADE EM LOBO MÉDIO ANATÔMICO, SITUADO À ESQUERDA.

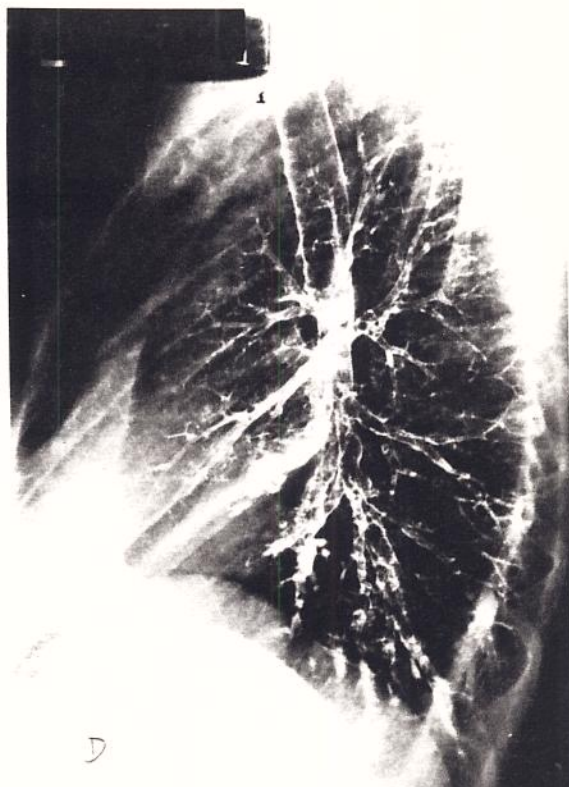
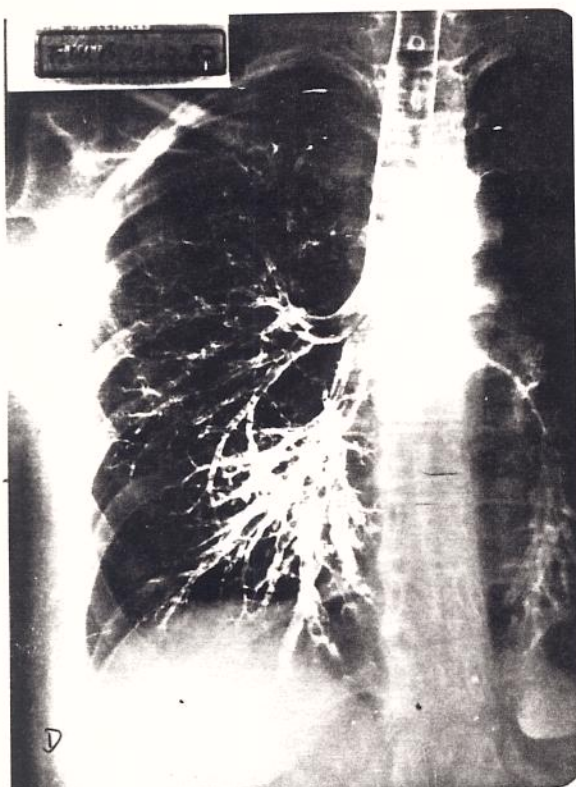
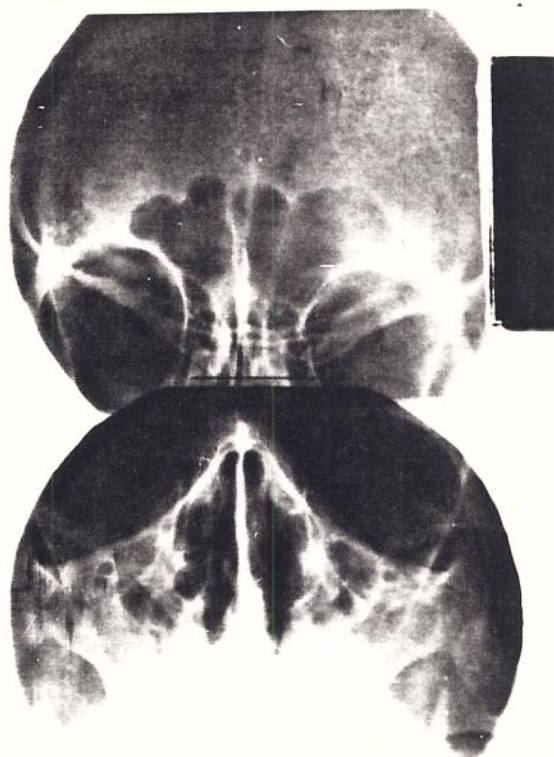
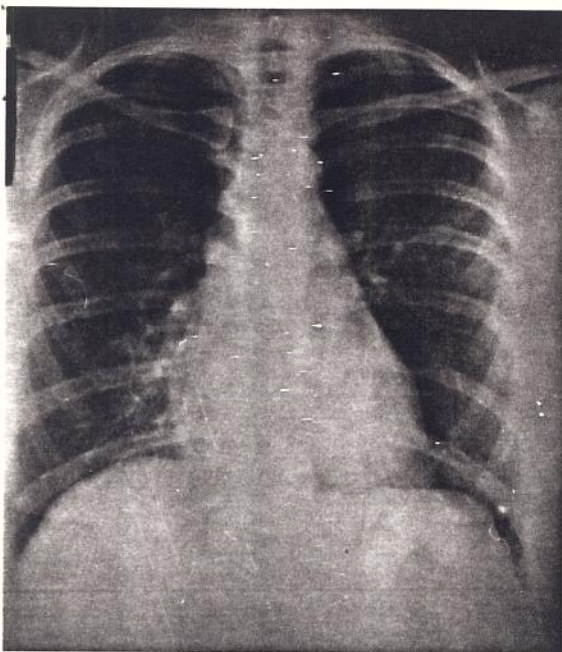


PACIENTE Nº 2 - RADIOGRAMAS DE TÓRAX E SEIOS DA FACE MOSTRANDO A PRESENÇA DE SITUS INVERSUS E OPACIDADE DE SEIOS MAXILARES.

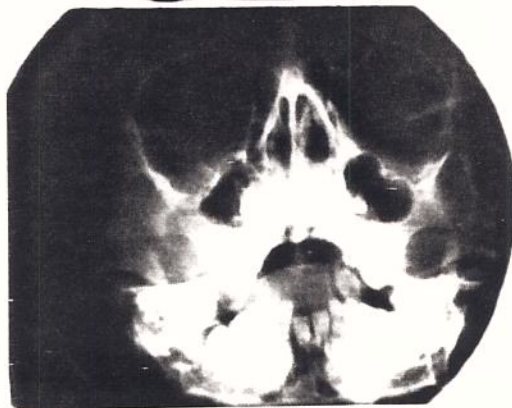
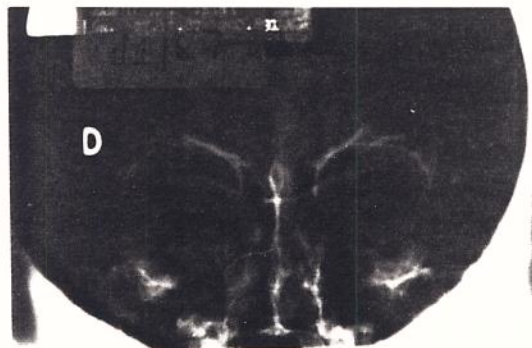
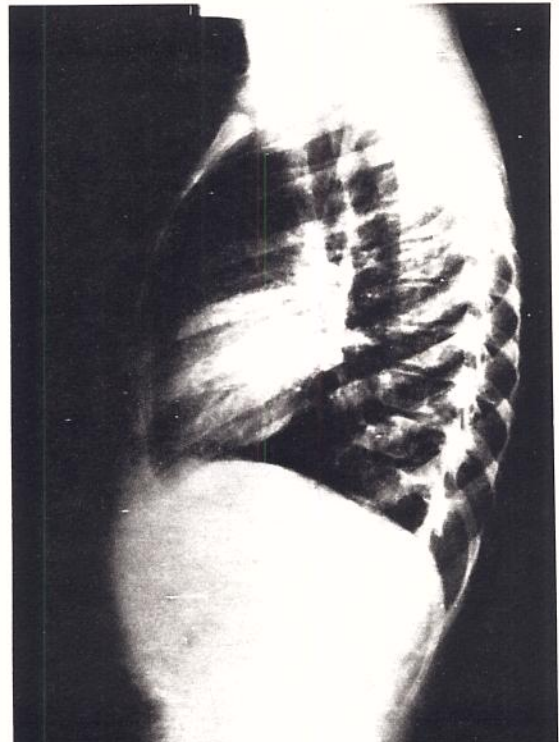
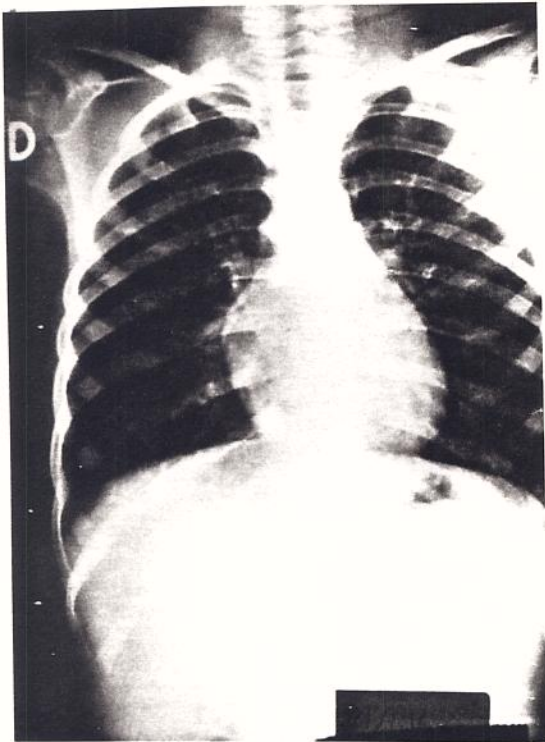


PACIENTE Nº 3 - RADIOGRAMAS DE TÔRAX E SEIOS DA FACE QUE MOSTRAM A A  
SÊNCIA DE SITUS INVERSUS E SINAIS DE PANSINUSITE.



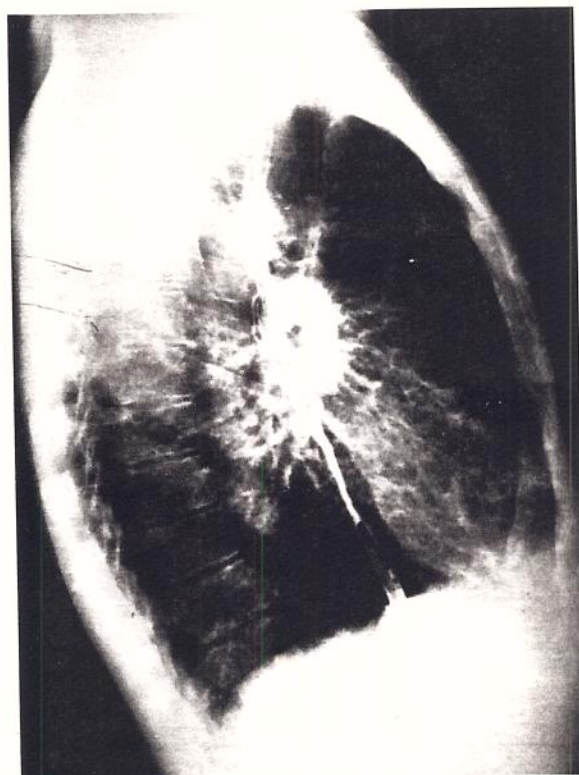
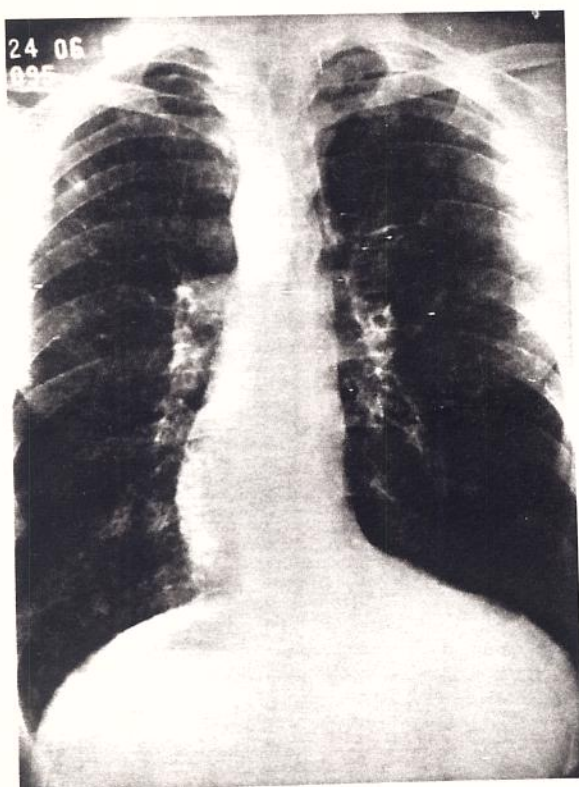


PACIENTE Nº 4 - RADIOGRAMAS DE TÓRAX E DE SEIOS DA FACE QUE MOSTRAM A PRESENÇA DE OPACIDADES HETEROGÊNEAS EM AMBAS AS Bases PULMONARES, MAIS EVIDENTES À DIREITA E SINAIS DE PANSINUSITE; A BRONCOGRAFIA EM PULMÃO DIREITO REVELOU A EXISTÊNCIA DE BRONQUECTASIAS CILÍNDRICAS NO SEGMENTO MEDIAL DO LOBO MÊDIO E NOS SEGMENTOS BASAIS ANTERIOR, LATERAL E MEDIAL.



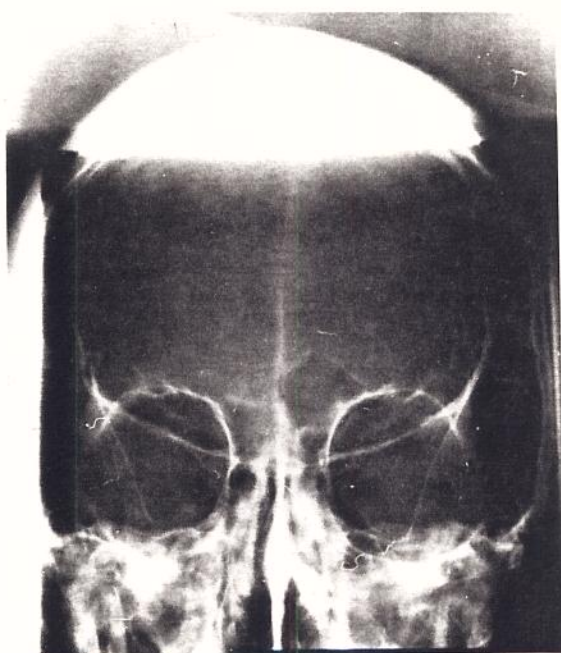
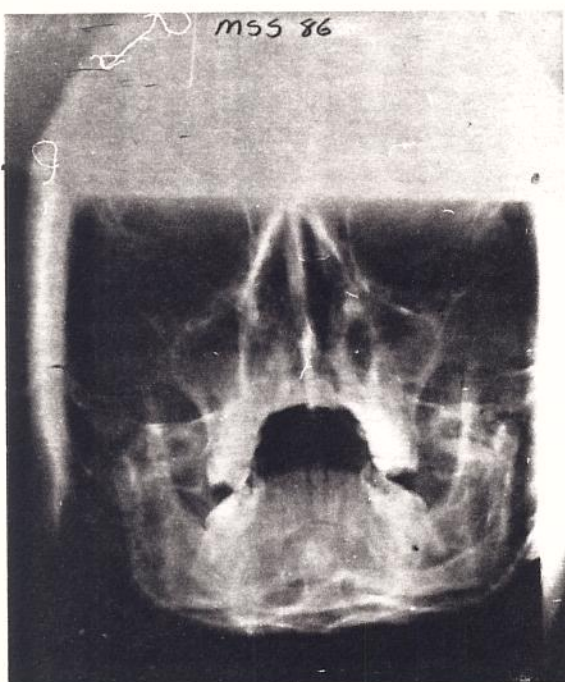
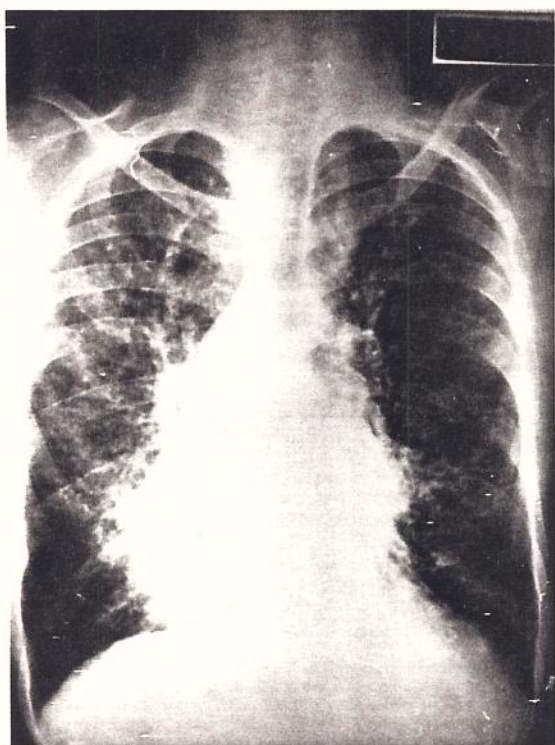
PACIENTE Nº 5 - RADIOGRAMAS DE TÓRAX E SEIOS DA FACE DEMONSTRANDO HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR DISCRETA E SINAIS DE SINUSITE MAXILAR.



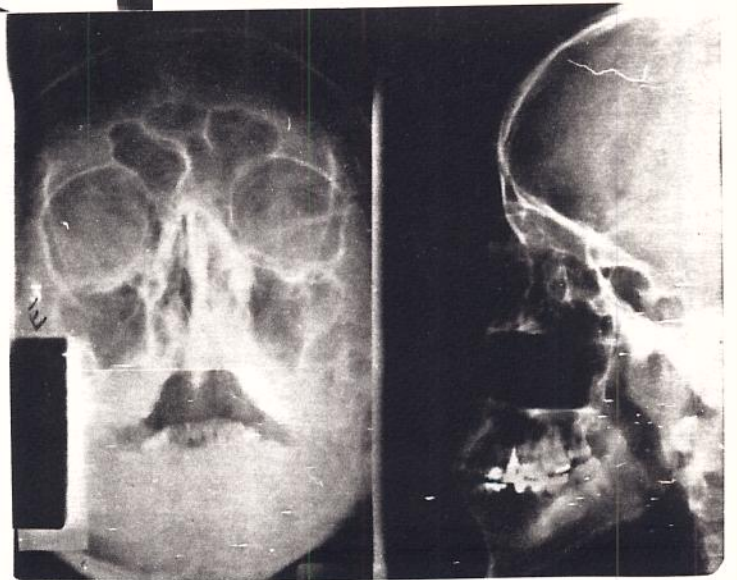
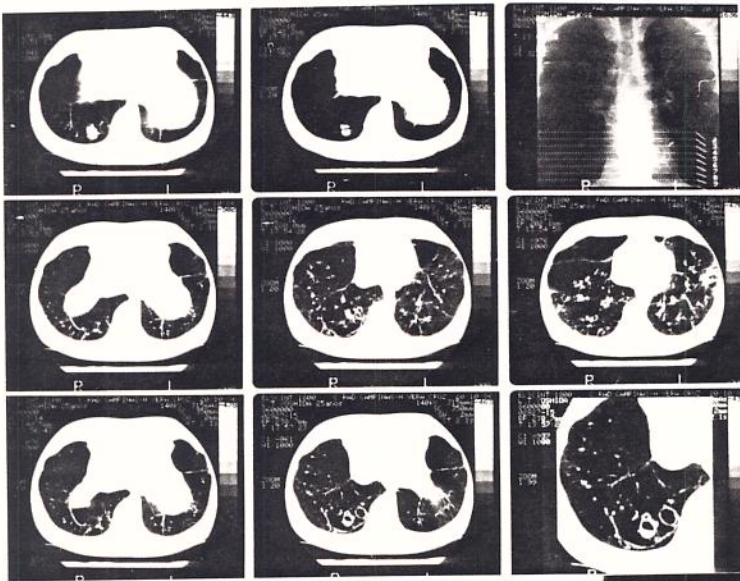
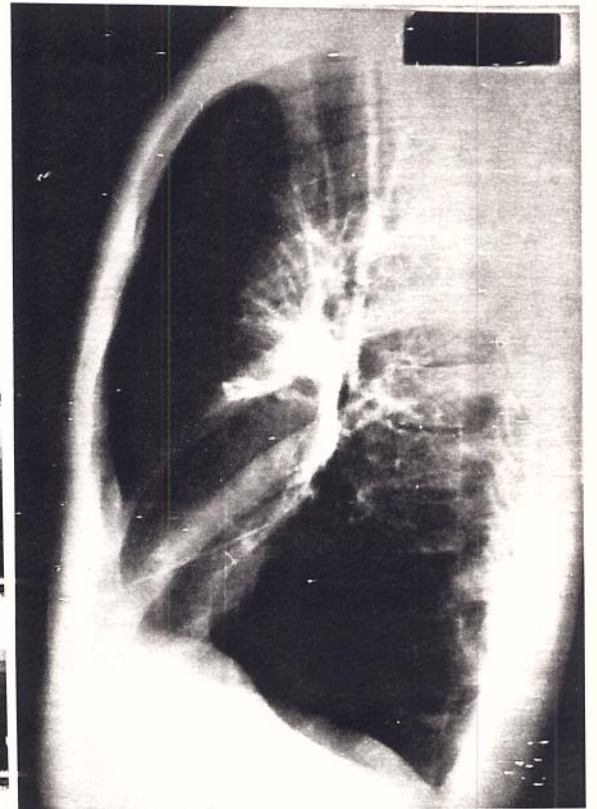
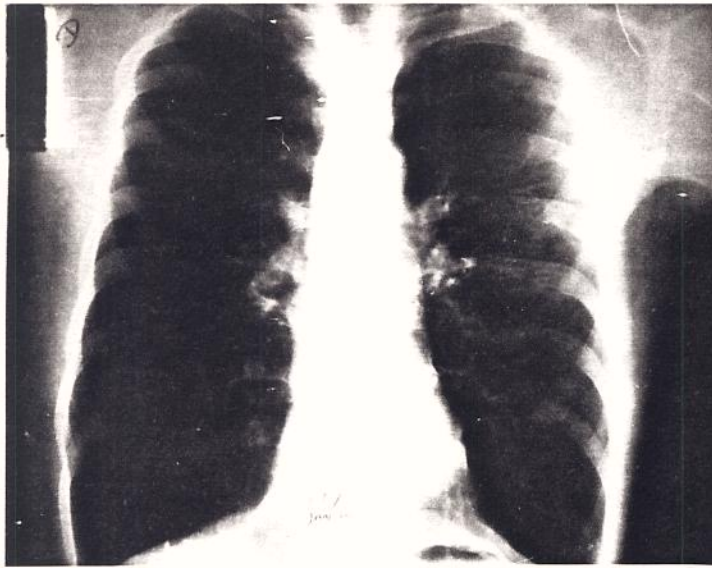


PACIENTE Nº 6 - RADIOGRAMAS DE TÓRAX QUE REVELAM A PRESENÇA DE SITUS INVERSUS E OPACIDADES PULMONARES DIFUSAS, PREDOMINANTES NA METADE INFERIOR DE AMBOS OS PULMÕES, ONDE SE DISTINGÜEM PEQUENAS CAVIDADES CISTÓIDES.





PACIENTE N° 7 - RADIOGRAMAS DE TÓRAX E SEIOS DA FACE QUE DEMONSTRAM A PRESENÇA DE OPACIDADES HETEROGÊNEAS DIFUSAS EM AMBOS OS PULMÕES, COM ÁREAS DE FAVEOLAMENTO, MAIS IMPORTANTES NAS BASES, E SINAIS DE PANSINUSITE E HIPÓDESENVOLVIMENTO DOS SEIOS FRONTAIS.



PACIENTE N° 8 - RADIOGRAMAS DE TÓRAX E SEIOS DA FACE QUE REVELAM HI  
PERINSUFLAÇÃO PULMONAR, OPACIDADES HETEROGÊNEAS PRÉ  
DOMINANTES EM BASES PULMONARES, SINAIS DE PANSINUSI  
TE; A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DEMONSTRA A PRESEN  
ÇA DE IMAGENS CAVITÁRIAS COMPATÍVEIS COM BRONQUECTA  
SIAS.

#### 4- DADOS A RESPEITO DOS CONTROLES

-Controle nº 1 - M.C.A.B., sexo feminino, cor preta, 42 anos de idade, fumante desde a adolescência, sem antecedentes de problemas respiratórios crônicos, foi a óbito em razão de um acidente vascular encefálico hemorrágico.

-Controle nº 2- A.M., 57 anos de idade, sexo masculino, cor branca, apresentou há 1 ano pneumonia seguida de empiema de longa evolução em hemitórax direito; restou uma cavidade pleural residual por falta de expansão pulmonar. Foi submetido à broncoscopia para afastar a hipótese de existência de uma lesão endobrônquica que estivesse impedindo a expansão do pulmão. Não apresentava sintomas respiratórios na ocasião do exame. A broncoscopia foi normal. é fumante e não tem antecedentes de doença crônica de vias aéreas superiores ou inferiores.

-Controle nº 3- R.C.O., 32 anos de idade, sexo masculino, cor branca, sem antecedentes morbidos de qualquer natureza, não fumante.

-Controle nº 4- 17 anos de idade, sexo feminino, cor branca, realizou cirurgia para correção de desvio de septo nasal durante a qual foi colhida a biópsia. Não é fumante e não tem antecedentes mórbidos.

5- Tabelas

TABELA 1  
 INFORMACOES CLINICAS QUE ORIENTARAM A INCLUSAO DOS  
 PACIENTES NO ESTUDO

PACIENTE	DOENCA
PACIENTE No 1 (SDC1)	SINDROME DE KARTAGENER
PACIENTE No 2 (SDC2)	SINDROME DE KARTAGENER
PACIENTE No 3 (SDC3)	INFERTILIDADE + BRONQUITE + SINUSITE
PACIENTE No 4 (SDC4)	BRONQUECTASIAS+IRMA COM KARTAGENER
PACIENTE No 5 (SDC5)	BRONQUITE+IRMAO COM KARTAGENER
PACIENTE No 6 (SDC6)	SINDROME DE KARTAGENER
PACIENTE No 7 (SDC7)	SINDROME DE KARTAGENER
PACIENTE No 8 (SDC8*)	BRONQUITE+INFERTILIDADE



TABELA 2

## INFORMACOES CLINICAS E LABORATORIAIS SOBRE OS PACIENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO

NTE	IDADE (ANOS)	SEXO	RACA	DEXTRO CARDIA	TOSSE PRODUTIVA	SIBILO	QUEIXAS DE SINUSITE	Na+ e Cl- no SUOR	INFERTILIDADE
	12	Fem	Branca	p	+++	++	+++	Normais	Nao avaliada
	2	Masc	Branca	p	+++	++	+++	Normais	Nao avaliada
	25	Masc	Branca	a	++	++	+++	Normais	Presente
	31	Fem	Branca	a	+++	++	+++	Normais	Ausente
	6	Masc	Branca	a	++	++	++	Normais	Nao avaliada
	32	Masc	Branca	p	+++	++	++	Normais	Presente
	22	Masc	Branca	p	+++	++	+++	Normais	Nao avaliada
	25	Masc	Amar.	a	+++	++	+++	Normais	Presente

p = presente

a = ausente

Intensidade de queixas:

+ leve

++ moderado

+++ grave

## CONTROLES - CONTAGEM DE BRACOS EXTERNOS

Summary: @COUNT

Field: NUMERO

		BRACO EXTERNO					
		5	6	7	8	9	ALL
		-----	-----	-----	-----	-----	-----
C	CONTROLE 1	1	2	9	7	24	43
A	CONTROLE 2	0	1	4	9	6	20
S	CONTROLE 3	0	2	3	6	9	20
O	CONTROLE 4	0	1	3	3	16	23
	ALL	1	6	19	25	55	106

TABELA 3A - DISCRIMINAÇÃO PARA CADA CONTROLE DO NÚMERO DE CÍLIOS EM QUE FORAM CONTADOS CINCO BRAÇOS EXTERNOS, SEIS BRAÇOS EXTERNOS, SETE BRAÇOS EXTERNOS, OITO BRAÇOS EXTERNOS E NOVE BRAÇOS EXTERNOS; NOS CONTROLES NÃO FORAM OBSERVADOS CÍLIOS COM NÚMERO DE BRAÇOS EXTERNOS MENOR DO QUE CINCO.



## CONTROLES - CONTAGEM DE BRACOS INTERNOS

Summary: @COUNT

Field: NUMERO

		BRACO INTERNO								
		2	3	4	5	6	7	8	9	ALL
		-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
C	CONTROLE 1	1	1	4	7	4	11	8	7	43
A	CONTROLE 2	2	0	5	5	5	3	0	0	20
S	CONTROLE 3	0	0	1	7	4	5	3	0	20
O	CONTROLE 4	0	1	2	3	8	5	3	1	23
	ALL	3	2	12	22	21	24	14	8	106

TABELA 3B - DISCRIMINAÇÃO PARA CADA CONTROLE DO NÚMERO DE CÍLIOS EM QUE FORAM CONTADOS DOIS, TRÊS, QUATRO, CINCO, SEIS, SE-TE, OITO E NOVE BRAÇOS INTERNOS; NOS CONTROLES NÃO FO- RAM OBSERVADOS CÍLIOS COM UM BRAÇO INTERNO OU NENHUM BRAÇO INTERNO.

## CASOS - CONTAGEM DE BRACOS EXTERNOS

Summary: @COUNT

Field: NUMERO

		BRACO EXTERNO										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	ALL
C	SDC 1	31	2	3	2	0	0	0	0	0	0	38
A	SDC 2	0	0	0	0	0	0	6	6	12	21	45
S	SDC 3	13	4	13	12	8	6	2	0	1	0	59
O	SDC 4	0	0	0	0	0	0	3	8	11	18	40
S	SDC 5	0	0	0	0	0	2	2	9	8	19	40
	SDC 6	0	0	1	1	2	2	2	10	13	6	37
	SDC 7	0	0	0	1	1	2	1	2	8	7	22
	SDC 8	0	0	0	0	0	0	2	4	8	17	31
	ALL	44	6	17	16	11	12	18	39	61	88	312

TABELA 4A - DISCRIMINAÇÃO PARA CADA CASO DO NÚMERO DE CÍLIOS EM QUE FORAM CONTADOS, ZERO, UM, DOIS, TRÊS, QUATRO, CINCO, SEIS, SETE, OITO E NOVE BRAÇOS EXTERNOS.

## CASOS - CONTAGEM DE BRACOS INTERNOS

Summary: @COUNT

Field: NUMERO

		BRACO INTERNO										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	ALL
C	SDC 1	0	0	1	3	9	11	9	3	2	0	38
A	SDC 2	1	1	2	2	12	11	14	0	2	0	45
S	SDC 3	1	0	4	5	15	15	8	5	4	2	59
O	SDC 4	0	0	1	1	2	13	12	6	5	0	40
S	SDC 5	1	0	0	0	3	3	11	7	8	7	40
	SDC 6	14	9	12	1	1	0	0	0	0	0	37
	SDC 7	8	7	3	4	0	0	0	0	0	0	22
	SDC 8	0	0	1	3	9	4	6	5	1	2	31
	ALL	25	17	24	19	51	57	60	26	22	11	312

TABELA 4B - DISCRIMINAÇÃO PARA CADA CASO DO NÚMERO DE CÍLIOS EM QUE FORAM CONTADOS ZERO, UM, DOIS, TRÊS, QUATRO, CINCO, SEIS, SETE, OITO E NOVE BRAÇOS INTERNOS.

TABELA 4C

ANALISE ESTATISTICA DOS RESULTADOS DA CONTAGEM  
E BRACOS EXTERNOS E INTERNOS EM CONTROLES E CASOS

POTESTE	TAMANHO DA AMOSTRA		TESTE	
	m	n	W	W*
a	312	106	28389	5,75
b	312	106	28765	6,10
c	106	97	4802	12,18
d	106	59	1720	10,80

TABELA 4C - HIPÓTESES A, B, C E D TESTADAS SEGUNDO WILCOXON;  
OS NÚMEROS DA COLUNA W\* REPRESENTAM OS VALORES DE  
Z $\alpha$  PARA A APROXIMAÇÃO NORMAL UTILIZADA.

## CONTAGEM DE ANOMALIAS MICROTUBULARES

Summary: #COUNT

Field: NUMERO

		MICROTUBULOS																ALL
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	ALL
C	CONTROLE 1	42	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43
A	CONTROLE 2	19	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
S	CONTROLE 3	19	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	20
O	CONTROLE 4	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23
	SDC 1	35	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
	SDC 2	43	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45
	SDC 3	57	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59
	SDC 4	35	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	40
	SDC 5	39	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40
	SDC 6	10	13	9	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	37
	SDC 7	6	3	5	0	1	1	1	2	0	0	1	0	1	1	0	0	22
	SDC 8	30	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31
	ALL	358	16	14	10	4	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	418

TABELA 5 - DISCRIMINAÇÃO PARA CONTROLES E CASOS DO NÚMERO E TIPO DAS ANOMALIAS MICROTUBULARES ENCONTRADAS.

A= 9+2	E= VI	I= V+VI	M= II+IV
B= IV	F= II	J= V+VI+VIII	N= IV+VI
C= IV+V+VI	G= I+VI	K= I+IV+VI	O= II+IV+V+VI
D= I	H= III	L= I+IV+V+VI	P= VIII

(CLASSIFICAÇÃO DAS ANOMALIAS MICROTUBULARES ESPECIFICADA EM MATERIAL E MÉTODOS)

TABELA 6

## RESULTADOS OBTIDOS DA ANALISE DE PES BASAIS EM CASOS E CONTROLES

---

**CONTROLES E CASOS**
**PES**


---

CONTROLE NUMERO 1	"NORMAIS"
CONTROLE NUMERO 2	PES OPOSTOS
CONTROLE NUMERO 3	PES OPOSTOS
CONTROLE NUMERO 4	PES OPOSTOS E PES DUPLOS
CASO NUMERO 1 (SDC1)	PES OPOSTOS, DUPLOS E TRIPLOS
CASO NUMERO 2 (SDC2)	PES OPOSTOS
CASO NUMERO 3 (SDC3)	PES OPOSTOS
CASO NUMERO 4 (SDC4)	PES OPOSTOS E PES DUPLOS
CASO NUMERO 5 (SDC5)	PES OPOSTOS E PES DUPLOS "NORMAIS"
CASO NUMERO 6 (SDC6)	PES OPOSTOS
CASO NUMERO 7 (SDC7)	PES OPOSTOS
CASO NUMERO 8 (SDC8*)	"NORMAIS"

---

TABELA 7

NUMERO ENCONTRADO DE CILIOS COMPOSTOS COMPARADO AO  
NUMERO TOTAL DE CILIOS CONTADOS

PROLE E CASOS	NUMEROS DE CILIOS COMPOSTOS COMPA- RADOS AO NUMERO DE CILIOS CONTADOS
PROLE NUMERO 1	ZERO CILIOS COMPOSTOS P/43 CILIOS CONTADOS
PROLE NUMERO 2	1 CILIO COMPOSTO P/ 20 CILIOS CON- TADOS
PROLE NUMERO 3	ZERO CILIOS COMPOSTO P/ 20 CILIOS CONTADOS
PROLE NUMERO 4	10 CILIOS COMPOSTO P/ 23 CILIOS CONTADOS
BIENTE No 1 (SDC1)	1 CILIO COMPOSTO PARA 38 CILIOS CON- TADOS
BIENTE No 2 (SDC2)	2 CILIOS COMPOSTOS PARA 45 CILIOS CONTADOS
BIENTE No 3 (SDC3)	16 CILIOS COMPOSTOS PARA 59 CILIOS CONTADOS
BIENTE No 4 (SDC4)	1 CILIO COMPOSTO P/ 40 CILIOS CON- TADO
BIENTE No 5 (SDC5)	4 CILIOS COMPOSTOS PARA 40 CILIOS CONTADOS
BIENTE No 6 (SDC6)	1 CILIO COMPOSTO P/37 CONTADOS
BIENTE No 7 (SDC7)	7 CILIOS COMPOSTOS P/ 31 CONTADOS
BIENTE No 8 (SDC8)	7 CILIOS COMPOSTOS P/ 31 CONTADOS

TABELA 8

## DIAGNOSTICO ULTRAESTRUTURAL DOS PACIENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO

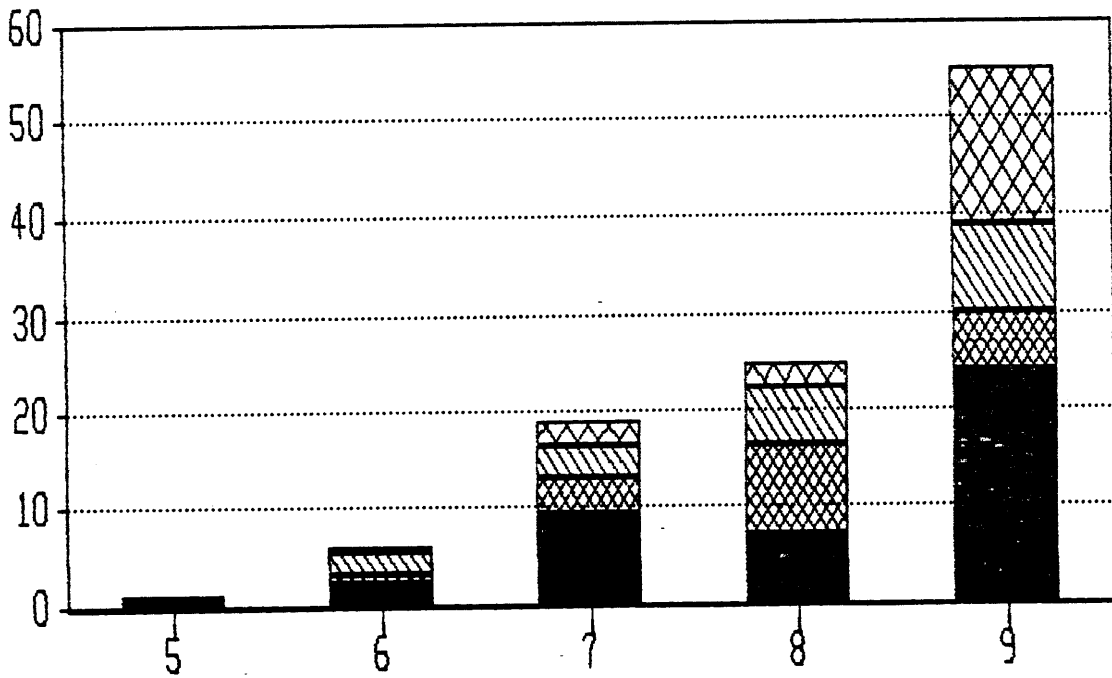
PACIENTE	DIAGNOSTICO
PACIENTE No 1 (SDC1)	DEFEITO DE BRACOS EXTERNOS
PACIENTE No 2 (SDC2)	NORMAL
PACIENTE No 3 (SDC3)	DEFEITO DE BRACOS EXTERNOS
PACIENTE No 4 (SDC4)	NORMAL
PACIENTE No 5 (SDC5)	NORMAL
PACIENTE No 6 (SDC6)	DEFEITO DE FILAMENTOS RADIAIS + BRACOS INTERNOS
PACIENTE No 7 (SDC7)	DEFEITO DE FILAMENTOS RADIAI RADIAIS + BRACOS INTERNOS
PACIENTE No 8 (SDC8*)	NORMAL



6- Gráficos

GRÁFICO 1

NUMERO DE BRACOS EXTERNO NOS CONTROLES

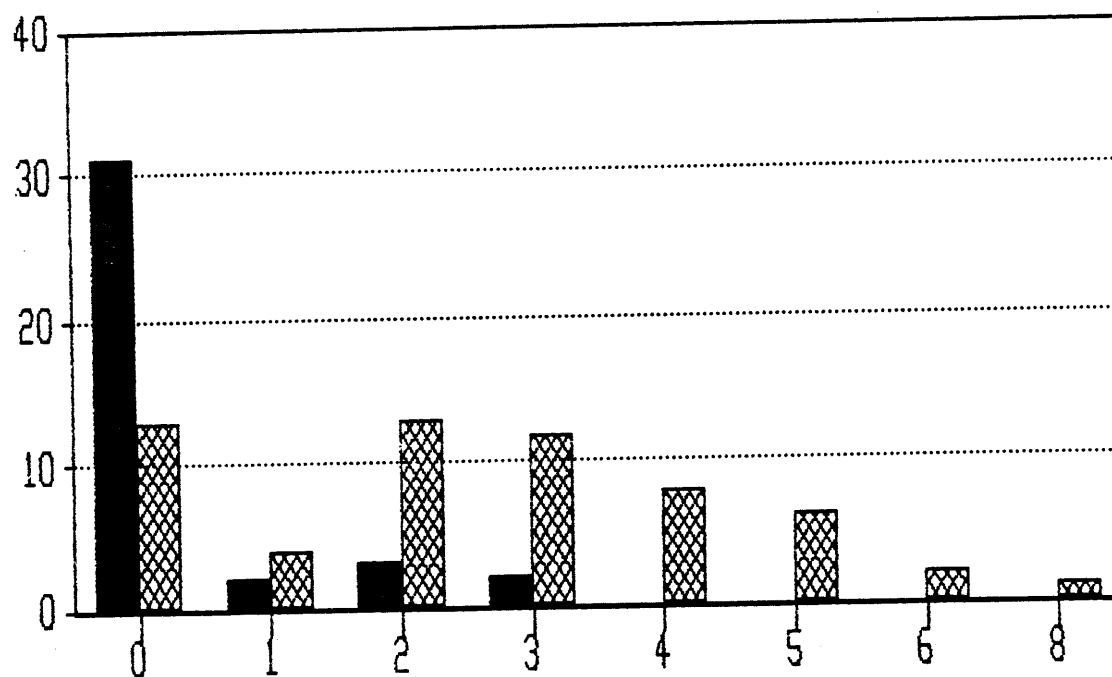


BRACO EXTERNO

■ CONTROLE 1      ▨ CONTROLE 2      ▩ CONTROLE 3      ▧ CONTROLE 4

GRÁFICO 2

NUMERO DE BRACOS EXTERNOS EM SDC 1 E SDC 3



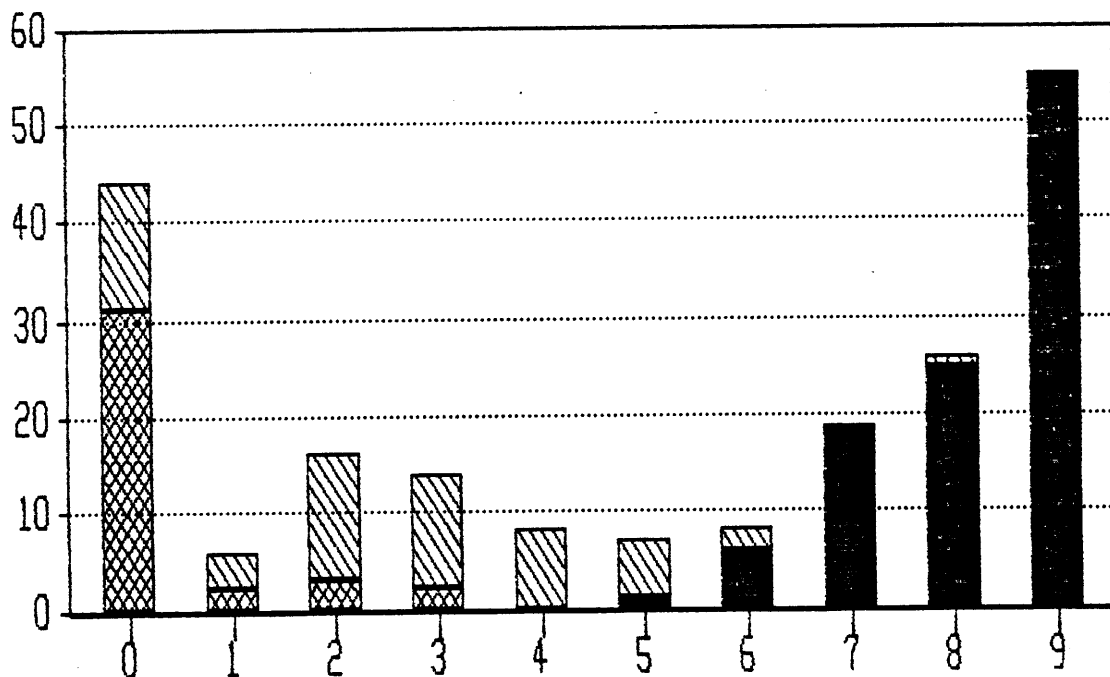
BRACO EXTERNO

■ SDC 1

▨ SDC 3

GRÁFICO 3

## BRACOS EXTERNOS EM CONTROLES E SDC 1 e 3



BRACO EXTERNO

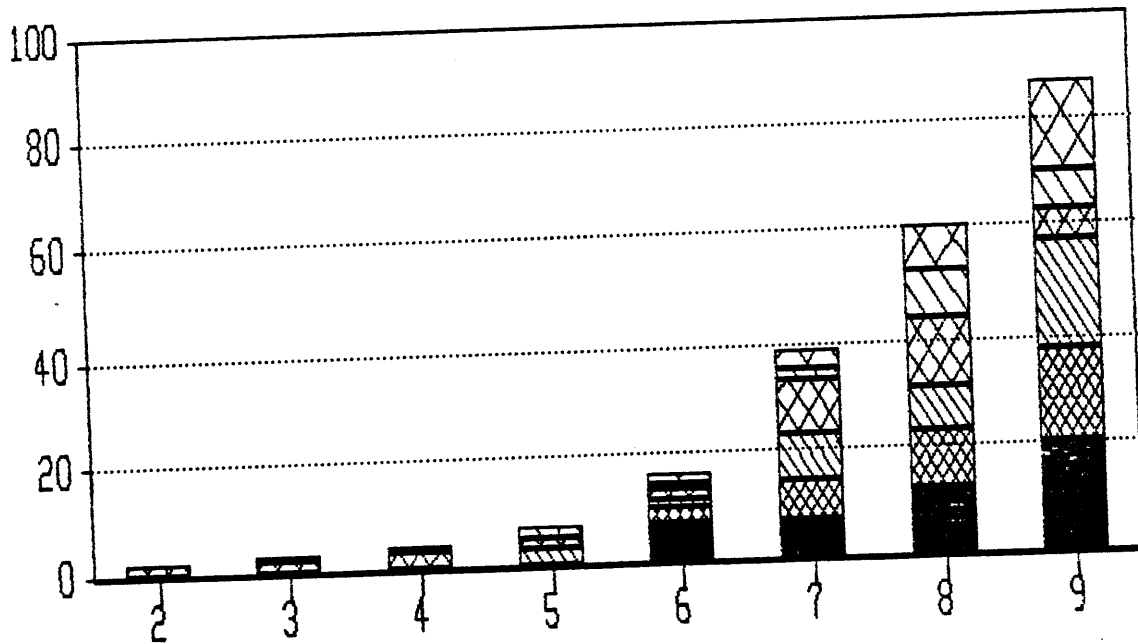
■ CONTROLE

▨ SDC 1

▧ SDC 3

GRÁFICO 4

NUMERO DE BRACOS EXT. EM SDC 2,4,5,6,7 e 8



BRACO EXTERNO

SDC 2  
SDC 7

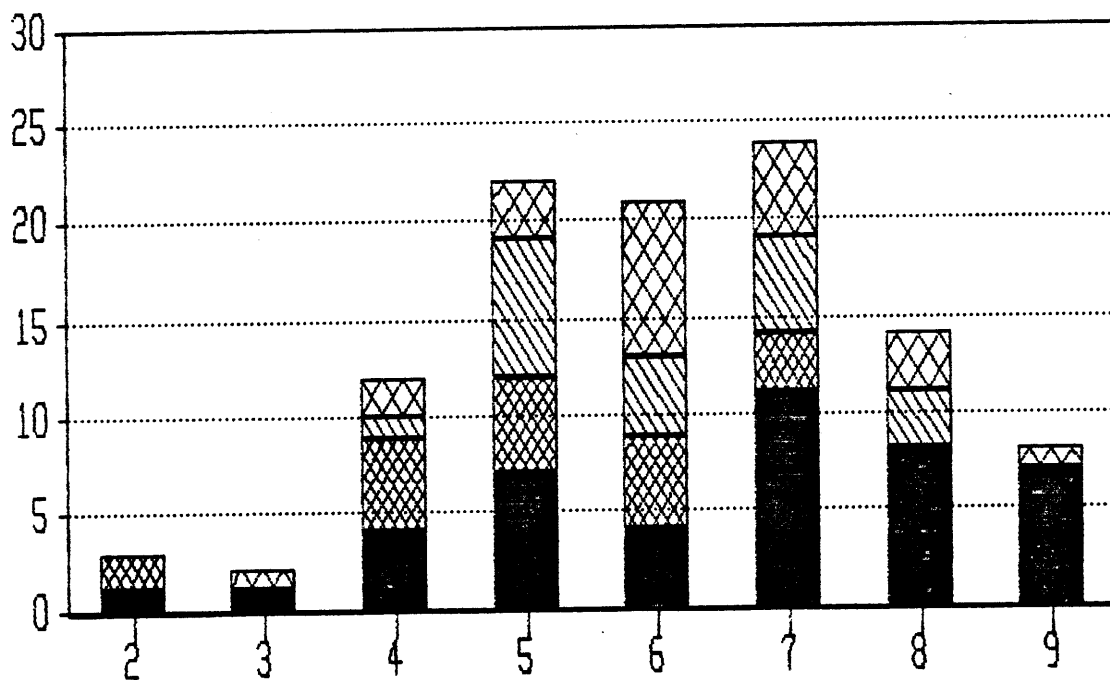
SDC 4  
SDC 8

SDC 5

SDC 6

GRÁFICO 5

NUMERO DE BRACOS INTERNOS NOS CONTROLES

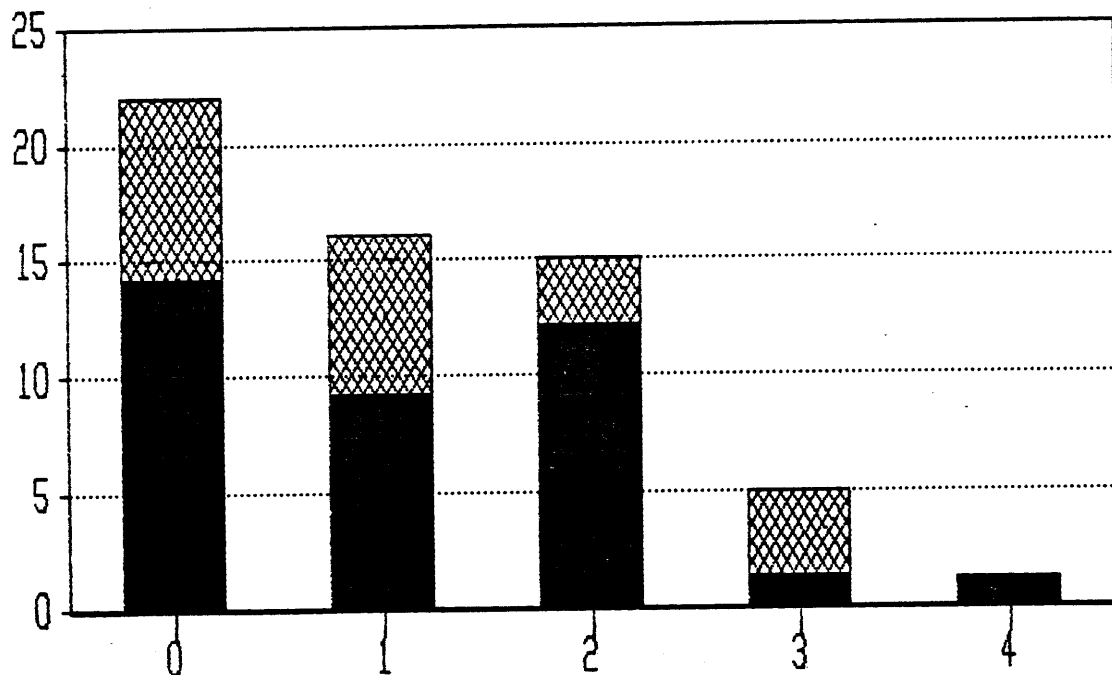


BRACO INTERNO

- CONTROLE 1
- CONTROLE 2
- CONTROLE 3
- CONTROLE 4

GRÁFICO 6

NUMERO DE BRACOS INTERNOS EM SDC 6 e SDC 7



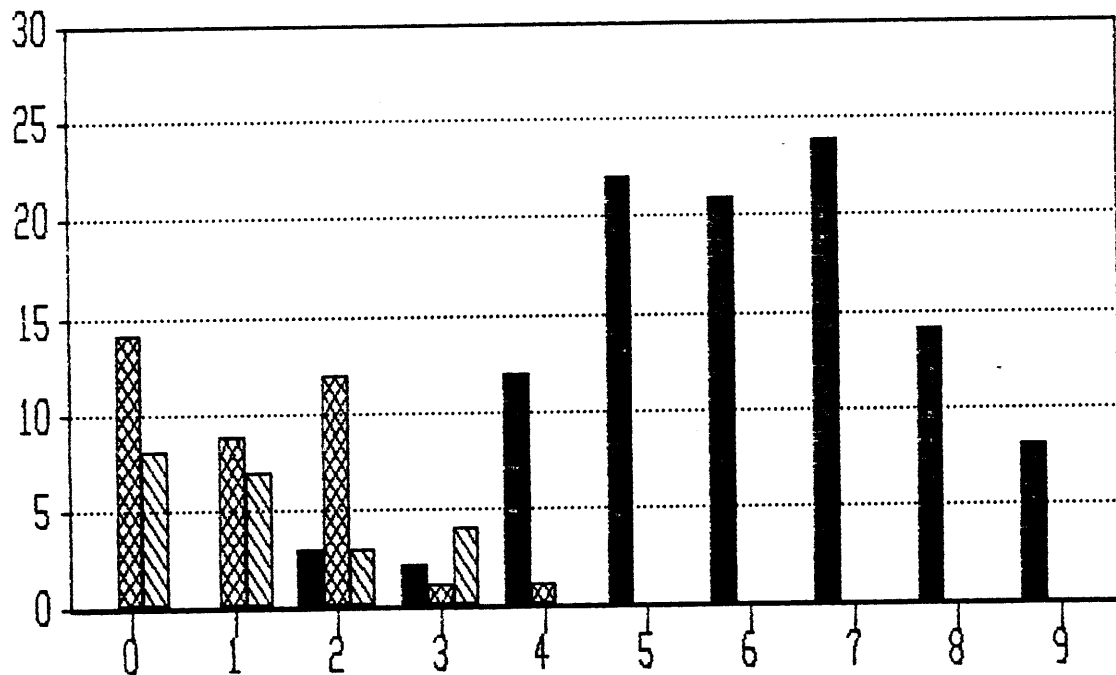
BRACO INTERNO

■ SDC 6

▣ SDC 7

GRÁFICO 7

## BRACOS INTERNOS EM CONTROLES E SDC 6 e 7



BRACO INTERNO

■ CONTROLE

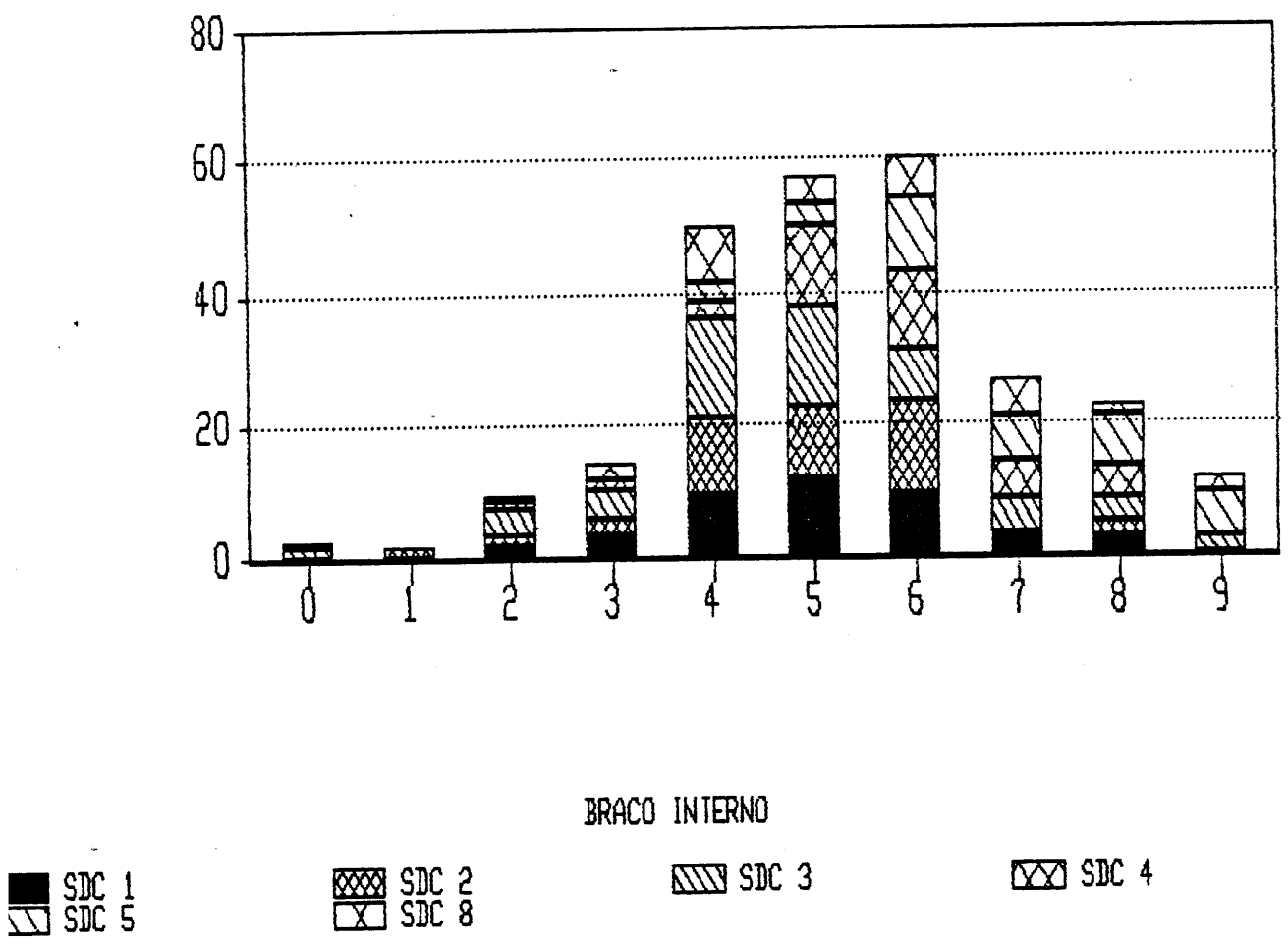
▨ SDC 6

▧ SDC 7



GRÁFICO 8

NUMERO DE BRACOS INT. EM SDC 1,2,3,4,5 e 8



7- Roteiro técnico para o processamento do material de biópsia para microscopia eletrônica de transmissão

a) Preparação do fixador de Karnovsky

Pesa-se uma grama de paraformaldeído e coloca-se em dez ml de água destilada. Aquece-se em bico de Bunsen até uma temperatura de  $60^{\circ}\text{C}$ . Colocam-se algumas gotas de NaOH 1N até que a solução se torne transparente. Acrescenta-se a ela 12 ml de glutaraldeído à 25%, 35 ml de tampão cacodilato de sódio, completando-se os 100 ml da solução final com água destilada. O pH desta solução deve estar entre 7,2 e 7,4. O material biopsiado é colocado imediatamente em frascos de dois mililitros contendo o fixador de Karnovsky.

b) Preparação da amostra para prosseguir na fixação

O fragmento obtido na biópsia deve ser recortado de modo a permitir uma orientação adequada durante a inclusão e favorecer a exame ao microscópio eletrônico.

O material já preparado deve permanecer um mínimo de 2 horas e um máximo de 1 semana no fixador de Karnovsky.

c) Pós-fixação no tetróxido de ósmio a 2% -

A ampola de ósmio de 1 grama deve ser diluída em 50 ml de água destilada. Esta mistura necessita ser preparada em média uma semana antes do uso, tempo suficiente para que ocorra diluição total de tetróxido ósmico.

O ósmio a 2% deve ser guardado em frasco escuro e bem vedado pois é muito volátil e sensível à luz.

Após a fixação no Karnovsky o material deve ser lavado em tampão cacodilato de sódio por 3 vezes para que não ocorra a reação entre o glutaraldeído e o ósmio, o que deixa a solução violeta e dificulta a visualização do material dentro do frasco. Coloca-se o fragmento, em seguida, em uma solução de tetróxido de ósmio a 2% e tampão cacodilato de sódio na proporção de 1:1 por um período de 2 horas.

d) Coloração em uranila a 0,5% -

A uranila a 0,5% é preparada como se segue:

- 0,5g de acetato de uranila
- 9,9g de sacarose ou sucrose
- 100 ml de água destilada

Esta mistura precisa ser feita alguns dias antes do uso para assegurar a dissolução total da uranila.

Nesta solução o material será lavado duas vezes e, depois, mergulhado por uma noite, na geladeira.

Após um período variável de um dia até uma semana será feita a desidratação.

## e) Desidratação -

Para a desidratação utiliza-se acetona de concentrações sucessivamente crescentes até a acetona anidra.

O material desidratado é colocado em uma mistura de 1:1 de resina e acetona e agitado no rotor por um período de 2 a 4 horas. Em seguida permanecerá na estufa à 60°C em resina pura durante uma hora.

## f) Inclusão -

A resina de inclusão resulta da mistura de 4 componentes: Araldite 11,4g, DDSA 8,0g, DMP 30 0,6 ml, e Dibutilftalato 0,05 ml. Depois de pesadas, estas substâncias são misturadas no agitador durante 15 minutos.

A seguir, coloca-se a resina nos moldes de silicone com os números respectivos de cada biópsia processada. O material é mergulhado, posteriormente, na resina, de modo a orientar a região a ser examinada no microscópio eletrônico.

Após a inclusão, os moldes permanecem na estufa por 4 dias para a polimerização da resina.

Ao término deste período, o bloco de resina é retirado dos moldes de silicone e deverá ser desgastado para os cortes ultrafinos da maneira que se segue:

- 1- obtenção de cortes semi-finos: tais cortes são feitos em navalhas de vidro no ultramicrotomo Sorvall MT 2000 co -

rados com azul de metileno e azur II a 2% e servem para selecionar os blocos que devem ser levados para realização de cortes ultrafinos.

2- delimitação das áreas a serem examinadas no microscópio eletrônico: tem o objetivo de diminuir o tamanho da face de corte do material para não desgastar a navalha de diamante.

g) Obtenção dos cortes ultrafinos -

Tais cortes são feitos em navalha de diamante Diatome no ultramicrótomó Sorvall MT 5000 e têm espessura variável de 65 a 90 nanômetros. A espessura ideal do corte é indicada pela coloração amarelo-ouro da escama produzida no ultramicrótomó.

h) Coloração dos cortes ultrafinos -

Os cortes ultrafinos são corados com citrato de chumbo, preparado de acordo com a seguinte formulação:

- 1,33g de citrato de sódio
- 1,76g de nitrato de chumbo
- 30 ml de água destilada.

As três substâncias são colocadas num balão volumétrico e agitadas vigorosamente durante um minuto e lentamente cerca de 30 minutos. Adicionam-se então 8 ml de NaOH 1N para tornar a solução transparente. Completa-se a mistura para 50 ml com água destilada. Esta solução deve ser guardada em frasco escuro e preparada uma semana antes do uso para evitar a precipitação dos cristais de sódio e chumbo.

O corante é filtrado em filtro Millipore (R) e colocado sobre uma placa de Petri em pequeno volume (apenas algumas gotas). À periferia da placa de Petri recebe lentilhas de hidróxido de sódio para evitar precipitação do corante pelo gás carbônico do ar. Colocam-se então as telas já com os cortes ultrafinos voltados para o corante durante cinco a dez minutos. Lavam-se então as telas muito bem em duas trocas de água destilada para posterior armazenamento das mesmas em porta-telas.

i) O exame ao microscópio eletrônico -

Os cortes corados com citrato de chumbo são colocados em telas de cobre, as quais, introduzidas no microscópio eletrônico, permitem a avaliação do material.

O microscópio utilizado foi EM-10 da Zeiss, trabalhando a uma voltagem de aceleração de 60 kV.

B -Lista de contagem de braços externos e internos, em ordem crescente, e anomalias microtubulares em controles e casos.

CASOS CONTROLE - ORDEM DECRESCENTE DE BRACOS  
EXTERNOS

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
1	CONTROLE 1	1	9	7	9+2
3	CONTROLE 1	3	9	6	9+2
10	CONTROLE 1	10	9	9	9+2
15	CONTROLE 1	15	9	8	9+2
16	CONTROLE 1	16	9	7	9+2
18	CONTROLE 1	18	9	7	9+2
19	CONTROLE 1	19	9	6	9+2
20	CONTROLE 1	20	9	7	9+2
21	CONTROLE 1	21	9	7	9+2
24	CONTROLE 1	24	9	8	9+2
25	CONTROLE 1	25	9	9	9+2
26	CONTROLE 1	26	9	9	9+2
27	CONTROLE 1	27	9	9	9+2
28	CONTROLE 1	28	9	9	9+2
29	CONTROLE 1	29	9	7	9+2
30	CONTROLE 1	30	9	8	9+2
31	CONTROLE 1	31	9	8	9+2
32	CONTROLE 1	32	9	7	9+2
33	CONTROLE 1	33	9	8	9+2
34	CONTROLE 1	34	9	9	9+2
35	CONTROLE 1	35	9	5	9+2
36	CONTROLE 1	36	9	8	9+2
41	CONTROLE 1	41	9	8	9+2
42	CONTROLE 1	42	9	7	9+2
47	CONTROLE 2	4	9	4	9+2
50	CONTROLE 2	7	9	6	9+2
51	CONTROLE 2	8	9	6	9+2
53	CONTROLE 2	10	9	7	9+2
56	CONTROLE 2	13	9	4	9+2
57	CONTROLE 2	14	9	2	9+2
249	CONTROLE 3	4	9	7	9+2
250	CONTROLE 3	5	9	6	9+2
251	CONTROLE 3	6	9	8	9+2
252	CONTROLE 3	7	9	5	9+2
254	CONTROLE 3	9	9	8	9+2
255	CONTROLE 3	10	9	8	9+2
256	CONTROLE 3	11	9	7	9+2
258	CONTROLE 3	13	9	7	9+2
264	CONTROLE 3	19	9	4	9+2
267	CONTROLE 4	2	9	7	9+2
269	CONTROLE 4	4	9	8	9+2
270	CONTROLE 4	5	9	6	9+2
271	CONTROLE 4	6	9	8	9+2
272	CONTROLE 4	7	9	9	9+2
273	CONTROLE 4	8	9	6	9+2
274	CONTROLE 4	9	9	8	9+2
275	CONTROLE 4	10	9	6	9+2
276	CONTROLE 4	11	9	7	9+2
278	CONTROLE 4	13	9	5	9+2
279	CONTROLE 4	14	9	3	9+2
280	CONTROLE 4	15	9	6	9+2
281	CONTROLE 4	16	9	7	9+2



NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
283	CONTROLE 4	18	9	5	9+2
286	CONTROLE 4	21	9	4	9+2
287	CONTROLE 4	22	9	6	9+2
7	CONTROLE 1	7	8	4	9+2
17	CONTROLE 1	17	8	7	9+2
22	CONTROLE 1	22	8	6	9+2
37	CONTROLE 1	37	8	4	9+2
38	CONTROLE 1	38	8	6	9+2
39	CONTROLE 1	39	8	7	9+2
43	CONTROLE 1	43	8	7	9+2
44	CONTROLE 2	1	8	2	9+2
48	CONTROLE 2	5	8	4	9+2
49	CONTROLE 2	6	8	5	9+2
54	CONTROLE 2	11	8	5	I
55	CONTROLE 2	12	8	4	9+2
58	CONTROLE 2	15	8	5	9+2
59	CONTROLE 2	16	8	6	9+2
61	CONTROLE 2	18	8	4	9+2
63	CONTROLE 2	20	8	7	9+2
247	CONTROLE 3	2	8	5	9+2
253	CONTROLE 3	8	8	5	9+2
259	CONTROLE 3	14	8	6	9+2
260	CONTROLE 3	15	8	6	9+2
261	CONTROLE 3	16	8	6	9+2
262	CONTROLE 3	17	8	5	9+2
266	CONTROLE 4	1	8	5	9+2
268	CONTROLE 4	3	8	6	9+2
288	CONTROLE 4	23	8	7	9+2
2	CONTROLE 1	2	7	4	9+2
4	CONTROLE 1	4	7	8	9+2
5	CONTROLE 1	5	7	5	9+2
6	CONTROLE 1	6	7	5	9+2
9	CONTROLE 1	9	7	5	9+2
11	CONTROLE 1	11	7	5	9+2
13	CONTROLE 1	13	7	2	VI
23	CONTROLE 1	23	7	5	9+2
40	CONTROLE 1	40	7	9	9+2
46	CONTROLE 2	3	7	5	9+2
52	CONTROLE 2	9	7	6	9+2
60	CONTROLE 2	17	7	7	9+2
62	CONTROLE 2	19	7	5	9+2
246	CONTROLE 3	1	7	7	V+VI
257	CONTROLE 3	12	7	5	9+2
265	CONTROLE 3	20	7	5	9+2
277	CONTROLE 4	12	7	7	9+2
282	CONTROLE 4	17	7	4	9+2
285	CONTROLE 4	20	7	6	9+2
8	CONTROLE 1	8	6	4	9+2
12	CONTROLE 1	12	6	5	9+2
45	CONTROLE 2	2	6	6	9+2
248	CONTROLE 3	3	6	5	9+2
263	CONTROLE 3	18	6	7	9+2
284	CONTROLE 4	19	6	6	9+2
14	CONTROLE 1	14	5	3	9+2

CASOS CONTROLE - ORDEM DECRESCENTE DE BRACOS  
INTERNOS

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
10	CONTROLE 1	10	9	9	9+2
25	CONTROLE 1	25	9	9	9+2
26	CONTROLE 1	26	9	9	9+2
27	CONTROLE 1	27	9	9	9+2
28	CONTROLE 1	28	9	9	9+2
34	CONTROLE 1	34	9	9	9+2
40	CONTROLE 1	40	7	9	9+2
272	CONTROLE 4	7	9	9	9+2
4	CONTROLE 1	4	7	8	9+2
15	CONTROLE 1	15	9	8	9+2
24	CONTROLE 1	24	9	8	9+2
30	CONTROLE 1	30	9	8	9+2
31	CONTROLE 1	31	9	8	9+2
33	CONTROLE 1	33	9	8	9+2
36	CONTROLE 1	36	9	8	9+2
41	CONTROLE 1	41	9	8	9+2
251	CONTROLE 3	6	9	8	9+2
254	CONTROLE 3	9	9	8	9+2
255	CONTROLE 3	10	9	8	9+2
269	CONTROLE 4	4	9	8	9+2
271	CONTROLE 4	6	9	8	9+2
274	CONTROLE 4	9	9	8	9+2
1	CONTROLE 1	1	9	7	9+2
16	CONTROLE 1	16	9	7	9+2
17	CONTROLE 1	17	8	7	9+2
18	CONTROLE 1	18	9	7	9+2
20	CONTROLE 1	20	9	7	9+2
21	CONTROLE 1	21	9	7	9+2
29	CONTROLE 1	29	9	7	9+2
32	CONTROLE 1	32	9	7	9+2
39	CONTROLE 1	39	8	7	9+2
42	CONTROLE 1	42	9	7	9+2
43	CONTROLE 1	43	8	7	9+2
53	CONTROLE 2	10	9	7	9+2
60	CONTROLE 2	17	7	7	9+2
63	CONTROLE 2	20	8	7	9+2
246	CONTROLE 3	1	7	7	V+VI
249	CONTROLE 3	4	9	7	9+2
256	CONTROLE 3	11	9	7	9+2
258	CONTROLE 3	13	9	7	9+2
263	CONTROLE 3	18	6	7	9+2
267	CONTROLE 4	2	9	7	9+2
276	CONTROLE 4	11	9	7	9+2
277	CONTROLE 4	12	7	7	9+2
281	CONTROLE 4	16	9	7	9+2
288	CONTROLE 4	23	8	7	9+2
3	CONTROLE 1	3	9	6	9+2
19	CONTROLE 1	19	9	6	9+2
22	CONTROLE 1	22	8	6	9+2
38	CONTROLE 1	38	8	6	9+2
45	CONTROLE 2	2	6	6	9+2
50	CONTROLE 2	7	9	6	9+2

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
51	CONTROLE 2	8	9	6	9+2
52	CONTROLE 2	9	7	6	9+2
59	CONTROLE 2	16	8	6	9+2
250	CONTROLE 3	5	9	6	9+2
259	CONTROLE 3	14	8	6	9+2
260	CONTROLE 3	15	8	6	9+2
261	CONTROLE 3	16	8	6	9+2
268	CONTROLE 4	3	8	6	9+2
270	CONTROLE 4	5	9	6	9+2
273	CONTROLE 4	8	9	6	9+2
275	CONTROLE 4	10	9	6	9+2
280	CONTROLE 4	15	9	6	9+2
284	CONTROLE 4	19	6	6	9+2
285	CONTROLE 4	20	7	6	9+2
287	CONTROLE 4	22	9	6	9+2
5	CONTROLE 1	5	7	5	9+2
6	CONTROLE 1	6	7	5	9+2
9	CONTROLE 1	9	7	5	9+2
11	CONTROLE 1	11	7	5	9+2
12	CONTROLE 1	12	6	5	9+2
23	CONTROLE 1	23	7	5	9+2
35	CONTROLE 1	35	9	5	9+2
46	CONTROLE 2	3	7	5	9+2
49	CONTROLE 2	6	8	5	9+2
54	CONTROLE 2	11	8	5	I
58	CONTROLE 2	15	8	5	9+2
62	CONTROLE 2	19	7	5	9+2
247	CONTROLE 3	2	8	5	9+2
248	CONTROLE 3	3	6	5	9+2
252	CONTROLE 3	7	9	5	9+2
253	CONTROLE 3	8	8	5	9+2
257	CONTROLE 3	12	7	5	9+2
262	CONTROLE 3	17	8	5	9+2
265	CONTROLE 3	20	7	5	9+2
266	CONTROLE 4	1	8	5	9+2
278	CONTROLE 4	13	9	5	9+2
283	CONTROLE 4	18	9	5	9+2
2	CONTROLE 1	2	7	4	9+2
7	CONTROLE 1	7	8	4	9+2
8	CONTROLE 1	8	6	4	9+2
37	CONTROLE 1	37	8	4	9+2
47	CONTROLE 2	4	9	4	9+2
48	CONTROLE 2	5	8	4	9+2
55	CONTROLE 2	12	8	4	9+2
56	CONTROLE 2	13	9	4	9+2
61	CONTROLE 2	18	8	4	9+2
264	CONTROLE 3	19	9	4	9+2
282	CONTROLE 4	17	7	4	9+2
286	CONTROLE 4	21	9	4	9+2
14	CONTROLE 1	14	5	3	9+2
279	CONTROLE 4	14	9	3	9+2
13	CONTROLE 1	13	7	2	VI
44	CONTROLE 2	1	8	2	9+2
57	CONTROLE 2	14	9	2	9+2

CASOS COM SINDROME DE DISCINESIA CILIAR -  
 ORDEM DECRESCENTE DE BRACOS INTERNOS

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
151	SDC 3	5	3	9	9+2
177	SDC 3	31	3	9	9+2
289	SDC 5	1	9	9	9+2
292	SDC 5	4	9	9	9+2
293	SDC 5	5	9	9	9+2
295	SDC 5	7	9	9	9+2
296	SDC 5	8	9	9	9+2
299	SDC 5	11	9	9	9+2
326	SDC 5	38	9	9	9+2
390	SDC 8	3	9	9	9+2
416	SDC 8	29	9	9	9+2
66	SDC 1	3	3	8	9+2
67	SDC 1	4	0	8	9+2
113	SDC 2	12	9	8	9+2
139	SDC 2	38	9	8	9+2
146	SDC 2	45	6	8	I
147	SDC 3	1	4	8	9+2
149	SDC 3	3	2	8	9+2
178	SDC 3	32	6	8	9+2
181	SDC 3	35	3	8	9+2
206	SDC 4	1	8	8	9+2
211	SDC 4	6	9	8	9+2
225	SDC 4	20	9	8	9+2
227	SDC 4	22	9	8	9+2
239	SDC 4	34	8	8	9+2
290	SDC 5	2	9	8	9+2
291	SDC 5	3	7	8	9+2
294	SDC 5	6	7	8	9+2
297	SDC 5	9	9	8	9+2
300	SDC 5	12	9	8	9+2
303	SDC 5	15	8	8	9+2
312	SDC 5	24	8	8	9+2
327	SDC 5	39	9	8	9+2
407	SDC 8	20	9	8	9+2
87	SDC 1	24	0	7	9+2
94	SDC 1	31	0	7	9+2
97	SDC 1	34	0	7	9+2
148	SDC 3	2	2	7	9+2
152	SDC 3	6	4	7	9+2
176	SDC 3	30	0	7	9+2
179	SDC 3	33	8	7	9+2
183	SDC 3	37	3	7	9+2
210	SDC 4	5	9	7	9+2
217	SDC 4	12	6	7	VIII
219	SDC 4	14	9	7	9+2
220	SDC 4	15	9	7	9+2
234	SDC 4	29	9	7	9+2
241	SDC 4	36	8	7	9+2
298	SDC 5	10	8	7	9+2
305	SDC 5	17	7	7	9+2
306	SDC 5	18	9	7	9+2
307	SDC 5	19	7	7	9+2

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
308	SDC 5	20	6	7	9+2
313	SDC 5	25	7	7	9+2
317	SDC 5	29	7	7	9+2
392	SDC 8	5	9	7	9+2
406	SDC 8	19	9	7	9+2
408	SDC 8	21	7	7	9+2
411	SDC 8	24	9	7	9+2
418	SDC 8	31	8	7	9+2
65	SDC 1	2	1	6	9+2
69	SDC 1	6	0	6	9+2
74	SDC 1	11	0	6	9+2
80	SDC 1	17	0	6	I+VI
81	SDC 1	18	0	6	9+2
83	SDC 1	20	0	6	9+2
86	SDC 1	23	0	6	9+2
88	SDC 1	25	0	6	I
89	SDC 1	26	2	6	9+2
104	SDC 2	3	8	6	9+2
107	SDC 2	6	9	6	9+2
111	SDC 2	10	8	6	9+2
112	SDC 2	11	7	6	9+2
118	SDC 2	17	9	6	9+2
121	SDC 2	20	6	6	9+2
123	SDC 2	22	9	6	9+2
127	SDC 2	26	9	6	9+2
128	SDC 2	27	9	6	9+2
134	SDC 2	33	8	6	9+2
138	SDC 2	37	9	6	9+2
142	SDC 2	41	8	6	I
143	SDC 2	42	7	6	9+2
145	SDC 2	44	6	6	9+2
150	SDC 3	4	1	6	9+2
153	SDC 3	7	0	6	9+2
155	SDC 3	9	2	6	9+2
171	SDC 3	25	4	6	9+2
182	SDC 3	36	5	6	9+2
184	SDC 3	38	5	6	9+2
201	SDC 3	55	0	6	9+2
204	SDC 3	58	0	6	9+2
208	SDC 4	3	9	6	9+2
214	SDC 4	9	9	6	9+2
215	SDC 4	10	9	6	9+2
222	SDC 4	17	9	6	9+2
226	SDC 4	21	9	6	9+2
231	SDC 4	26	7	6	9+2
232	SDC 4	27	8	6	9+2
236	SDC 4	31	7	6	9+2
237	SDC 4	32	8	6	9+2
238	SDC 4	33	9	6	II
240	SDC 4	35	8	6	9+2
244	SDC 4	39	7	6	9+2
301	SDC 5	13	8	6	9+2
302	SDC 5	14	9	6	9+2
304	SDC 5	16	9	6	9+2
309	SDC 5	21	7	6	9+2
310	SDC 5	22	7	6	9+2

MERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
311	SDC 5	23	7	6	9+2
314	SDC 5	26	6	6	9+2
316	SDC 5	28	8	6	9+2
322	SDC 5	34	8	6	9+2
323	SDC 5	35	8	6	9+2
325	SDC 5	37	9	6	9+2
398	SDC 8	11	7	6	9+2
401	SDC 8	14	8	6	9+2
402	SDC 8	15	9	6	9+2
403	SDC 8	16	9	6	9+2
415	SDC 8	28	8	6	I
417	SDC 8	30	9	6	9+2
64	SDC 1	1	3	5	9+2
72	SDC 1	9	1	5	9+2
73	SDC 1	10	2	5	9+2
77	SDC 1	14	0	5	9+2
79	SDC 1	16	2	5	9+2
90	SDC 1	27	0	5	9+2
91	SDC 1	28	0	5	9+2
93	SDC 1	30	0	5	9+2
95	SDC 1	32	0	5	9+2
96	SDC 1	33	0	5	9+2
98	SDC 1	35	0	5	9+2
109	SDC 2	8	9	5	9+2
110	SDC 2	9	7	5	9+2
114	SDC 2	13	8	5	9+2
115	SDC 2	14	8	5	9+2
116	SDC 2	15	9	5	9+2
124	SDC 2	23	9	5	9+2
126	SDC 2	25	9	5	9+2
129	SDC 2	28	7	5	9+2
131	SDC 2	30	9	5	9+2
133	SDC 2	32	9	5	9+2
140	SDC 2	39	9	5	9+2
154	SDC 3	8	0	5	I
156	SDC 3	10	3	5	9+2
157	SDC 3	11	0	5	9+2
159	SDC 3	13	3	5	9+2
163	SDC 3	17	0	5	9+2
168	SDC 3	22	4	5	9+2
169	SDC 3	23	5	5	9+2
172	SDC 3	26	3	5	I
180	SDC 3	34	3	5	9+2
185	SDC 3	39	2	5	9+2
186	SDC 3	40	4	5	9+2
187	SDC 3	41	0	5	9+2
188	SDC 3	42	0	5	9+2
196	SDC 3	50	1	5	9+2
197	SDC 3	51	5	5	9+2
207	SDC 4	2	7	5	VI
209	SDC 4	4	8	5	9+2
212	SDC 4	7	9	5	9+2
213	SDC 4	8	7	5	9+2
218	SDC 4	13	6	5	VI
221	SDC 4	16	9	5	9+2
223	SDC 4	18	9	5	I

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
224	SDC 4	19	8	5	9+2
228	SDC 4	23	9	5	9+2
230	SDC 4	25	9	5	9+2
233	SDC 4	28	7	5	9+2
242	SDC 4	37	8	5	9+2
245	SDC 4	40	8	5	9+2
315	SDC 5	27	9	5	9+2
320	SDC 5	32	5	5	9+2
321	SDC 5	33	9	5	9+2
324	SDC 5	36	8	5	9+2
388	SDC 8	1	8	5	9+2
391	SDC 8	4	9	5	9+2
395	SDC 8	8	6	5	9+2
400	SDC 8	13	9	5	9+2
68	SDC 1	5	0	4	9+2
71	SDC 1	8	0	4	9+2
76	SDC 1	13	0	4	9+2
78	SDC 1	15	0	4	9+2
82	SDC 1	19	0	4	9+2
84	SDC 1	21	0	4	9+2
85	SDC 1	22	0	4	9+2
92	SDC 1	29	0	4	I
100	SDC 1	37	0	4	9+2
106	SDC 2	5	8	4	9+2
108	SDC 2	7	6	4	9+2
117	SDC 2	16	9	4	9+2
119	SDC 2	18	8	4	9+2
120	SDC 2	19	8	4	9+2
125	SDC 2	24	9	4	9+2
132	SDC 2	31	8	4	9+2
135	SDC 2	34	9	4	9+2
136	SDC 2	35	8	4	9+2
137	SDC 2	36	6	4	9+2
141	SDC 2	40	8	4	9+2
144	SDC 2	43	6	4	9+2
158	SDC 3	12	4	4	9+2
161	SDC 3	15	5	4	9+2
162	SDC 3	16	0	4	9+2
165	SDC 3	19	3	4	9+2
166	SDC 3	20	6	4	9+2
170	SDC 3	24	2	4	9+2
174	SDC 3	28	2	4	9+2
175	SDC 3	29	5	4	9+2
189	SDC 3	43	3	4	9+2
194	SDC 3	48	2	4	9+2
195	SDC 3	49	1	4	9+2
199	SDC 3	53	0	4	9+2
202	SDC 3	56	1	4	9+2
203	SDC 3	57	4	4	9+2
205	SDC 3	59	2	4	9+2
229	SDC 4	24	8	4	9+2
243	SDC 4	38	7	4	9+2
318	SDC 5	30	9	4	9+2
319	SDC 5	31	5	4	I
328	SDC 5	40	9	4	9+2
363	SDC 6	35	8	4	9+2

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
389	SDC 8	2	9	4	9+2
393	SDC 8	6	8	4	9+2
397	SDC 8	10	9	4	9+2
399	SDC 8	12	9	4	9+2
404	SDC 8	17	7	4	9+2
405	SDC 8	18	9	4	9+2
410	SDC 8	23	8	4	9+2
412	SDC 8	25	8	4	9+2
414	SDC 8	27	9	4	9+2
70	SDC 1	7	0	3	9+2
75	SDC 1	12	0	3	9+2
99	SDC 1	36	0	3	9+2
122	SDC 2	21	9	3	9+2
130	SDC 2	29	9	3	9+2
173	SDC 3	27	2	3	9+2
191	SDC 3	45	3	3	9+2
192	SDC 3	46	2	3	9+2
198	SDC 3	52	2	3	9+2
200	SDC 3	54	0	3	9+2
235	SDC 4	30	7	3	9+2
348	SDC 6	20	7	3	IV+V+VI
372	SDC 7	7	9	3	9+2
375	SDC 7	10	8	3	IV+V+VI
377	SDC 7	12	8	3	IV+V+VI
379	SDC 7	14	4	3	I+IV+VI
396	SDC 8	9	8	3	9+2
409	SDC 8	22	6	3	9+2
413	SDC 8	26	9	3	9+2
101	SDC 1	38	0	2	9+2
103	SDC 2	2	7	2	9+2
105	SDC 2	4	7	2	9+2
164	SDC 3	18	2	2	9+2
167	SDC 3	21	4	2	9+2
190	SDC 3	44	2	2	9+2
193	SDC 3	47	3	2	9+2
216	SDC 4	11	6	2	9+2
329	SDC 6	1	8	2	IV
334	SDC 6	6	8	2	IV+V+VI
344	SDC 6	16	7	2	9+2
347	SDC 6	19	8	2	IV+V+VI
349	SDC 6	21	6	2	V+VI+VIII
350	SDC 6	22	7	2	II+IV+V+VI
352	SDC 6	24	7	2	IV
355	SDC 6	27	8	2	IV
356	SDC 6	28	8	2	IV+V+VI
357	SDC 6	29	9	2	9+2
360	SDC 6	32	8	2	9+2
364	SDC 6	36	8	2	9+2
384	SDC 7	19	9	2	IV
385	SDC 7	20	9	2	IV
386	SDC 7	21	9	2	IV+V+VI
394	SDC 8	7	7	2	9+2
102	SDC 2	1	9	1	9+2
330	SDC 6	2	7	1	IV
332	SDC 6	4	9	1	9+2
336	SDC 6	8	4	1	IV+V+VI



NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
338	SDC 6	10	6	1	IV
339	SDC 6	11	8	1	IV+V+VI
341	SDC 6	13	4	1	IV
345	SDC 6	17	9	1	9+2
346	SDC 6	18	8	1	I+IV+V+VI
362	SDC 6	34	8	1	II
367	SDC 7	2	5	1	9+2
368	SDC 7	3	7	1	II
369	SDC 7	4	7	1	IV
370	SDC 7	5	3	1	VI
378	SDC 7	13	8	1	IV+V+VI
381	SDC 7	16	8	1	IV+VI
387	SDC 7	22	9	1	IV+V+VI
160	SDC 3	14	0	0	9+2
331	SDC 6	3	7	0	IV
333	SDC 6	5	7	0	V+VI
335	SDC 6	7	2	0	IV
337	SDC 6	9	5	0	IV
340	SDC 6	12	8	0	IV+V+VI
342	SDC 6	14	8	0	IV
343	SDC 6	15	9	0	IV+V+VI
351	SDC 6	23	5	0	IV
353	SDC 6	25	3	0	IV
354	SDC 6	26	7	0	IV
358	SDC 6	30	7	0	9+2
359	SDC 6	31	7	0	IV+V+VI
361	SDC 6	33	9	0	9+2
365	SDC 6	37	9	0	9+2
366	SDC 7	1	8	0	I+VI
371	SDC 7	6	8	0	9+2
373	SDC 7	8	9	0	9+2
374	SDC 7	9	5	0	II+IV
376	SDC 7	11	8	0	III
380	SDC 7	15	9	0	9+2
382	SDC 7	17	8	0	9+2
383	SDC 7	18	6	0	III

CASOS COM SINDROME DE DISCINESIA CILIAR -  
 ORDEM DECRESCENTE DE BRACOS EXTERNOS

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
102	SDC 2	1	9	1	9+2
107	SDC 2	6	9	6	9+2
109	SDC 2	8	9	5	9+2
113	SDC 2	12	9	8	9+2
116	SDC 2	15	9	5	9+2
117	SDC 2	16	9	4	9+2
118	SDC 2	17	9	6	9+2
122	SDC 2	21	9	3	9+2
123	SDC 2	22	9	6	9+2
124	SDC 2	23	9	5	9+2
125	SDC 2	24	9	4	9+2
126	SDC 2	25	9	5	9+2
127	SDC 2	26	9	6	9+2
128	SDC 2	27	9	6	9+2
130	SDC 2	29	9	3	9+2
131	SDC 2	30	9	5	9+2
133	SDC 2	32	9	5	9+2
135	SDC 2	34	9	4	9+2
138	SDC 2	37	9	6	9+2
139	SDC 2	38	9	8	9+2
140	SDC 2	39	9	5	9+2
208	SDC 4	3	9	6	9+2
210	SDC 4	5	9	7	9+2
211	SDC 4	6	9	8	9+2
212	SDC 4	7	9	5	9+2
214	SDC 4	9	9	6	9+2
215	SDC 4	10	9	6	9+2
219	SDC 4	14	9	7	9+2
220	SDC 4	15	9	7	9+2
221	SDC 4	16	9	5	9+2
222	SDC 4	17	9	6	9+2
223	SDC 4	18	9	5	I
225	SDC 4	20	9	8	9+2
226	SDC 4	21	9	6	9+2
227	SDC 4	22	9	8	9+2
228	SDC 4	23	9	5	9+2
230	SDC 4	25	9	5	9+2
234	SDC 4	29	9	7	9+2
238	SDC 4	33	9	6	II
289	SDC 5	1	9	9	9+2
290	SDC 5	2	9	8	9+2
292	SDC 5	4	9	9	9+2
293	SDC 5	5	9	9	9+2
295	SDC 5	7	9	9	9+2
296	SDC 5	8	9	9	9+2
297	SDC 5	9	9	8	9+2
299	SDC 5	11	9	9	9+2
300	SDC 5	12	9	8	9+2
302	SDC 5	14	9	6	9+2
304	SDC 5	16	9	6	9+2
306	SDC 5	18	9	7	9+2
315	SDC 5	27	9	5	9+2

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
318	SDC 5	30	9	4	9+2
321	SDC 5	33	9	5	9+2
325	SDC 5	37	9	6	9+2
326	SDC 5	38	9	9	9+2
327	SDC 5	39	9	8	9+2
328	SDC 5	40	9	4	9+2
332	SDC 6	4	9	1	9+2
343	SDC 6	15	9	0	IV+V+VI
345	SDC 6	17	9	1	9+2
357	SDC 6	29	9	2	9+2
361	SDC 6	33	9	0	9+2
365	SDC 6	37	9	0	9+2
372	SDC 7	7	9	3	9+2
373	SDC 7	8	9	0	9+2
380	SDC 7	15	9	0	9+2
384	SDC 7	19	9	2	IV
385	SDC 7	20	9	2	IV
386	SDC 7	21	9	2	IV+V+VI
387	SDC 7	22	9	1	IV+V+VI
389	SDC 8	2	9	4	9+2
390	SDC 8	3	9	9	9+2
391	SDC 8	4	9	5	9+2
392	SDC 8	5	9	7	9+2
397	SDC 8	10	9	4	9+2
399	SDC 8	12	9	4	9+2
400	SDC 8	13	9	5	9+2
402	SDC 8	15	9	6	9+2
403	SDC 8	16	9	6	9+2
405	SDC 8	18	9	4	9+2
406	SDC 8	19	9	7	9+2
407	SDC 8	20	9	8	9+2
411	SDC 8	24	9	7	9+2
413	SDC 8	26	9	3	9+2
414	SDC 8	27	9	4	9+2
416	SDC 8	29	9	9	9+2
417	SDC 8	30	9	6	9+2
104	SDC 2	3	8	6	9+2
106	SDC 2	5	8	4	9+2
111	SDC 2	10	8	6	9+2
114	SDC 2	13	8	5	9+2
115	SDC 2	14	8	5	9+2
119	SDC 2	18	8	4	9+2
120	SDC 2	19	8	4	9+2
132	SDC 2	31	8	4	9+2
134	SDC 2	33	8	6	9+2
136	SDC 2	35	8	4	9+2
141	SDC 2	40	8	4	9+2
142	SDC 2	41	8	6	I
179	SDC 3	33	8	7	9+2
206	SDC 4	1	8	8	9+2
209	SDC 4	4	8	5	9+2
224	SDC 4	19	8	5	9+2
229	SDC 4	24	8	4	9+2
232	SDC 4	27	8	6	9+2
237	SDC 4	32	8	6	9+2
239	SDC 4	34	8	8	9+2

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
240	SDC 4	35	8	6	9+2
241	SDC 4	36	8	7	9+2
242	SDC 4	37	8	5	9+2
245	SDC 4	40	8	5	9+2
298	SDC 5	10	8	7	9+2
301	SDC 5	13	8	6	9+2
303	SDC 5	15	8	8	9+2
312	SDC 5	24	8	8	9+2
316	SDC 5	28	8	6	9+2
322	SDC 5	34	8	6	9+2
323	SDC 5	35	8	6	9+2
324	SDC 5	36	8	5	9+2
329	SDC 6	1	8	2	IV
334	SDC 6	6	8	2	IV+V+VI
339	SDC 6	11	8	1	IV+V+VI
340	SDC 6	12	8	0	IV+V+VI
342	SDC 6	14	8	0	IV
346	SDC 6	18	8	1	I+IV+V+VI
347	SDC 6	19	8	2	IV+V+VI
355	SDC 6	27	8	2	IV
356	SDC 6	28	8	2	IV+V+VI
360	SDC 6	32	8	2	9+2
362	SDC 6	34	8	1	II
363	SDC 6	35	8	4	9+2
364	SDC 6	36	8	2	9+2
366	SDC 7	1	8	0	I+VI
371	SDC 7	6	8	0	9+2
375	SDC 7	10	8	3	IV+V+VI
376	SDC 7	11	8	0	III
377	SDC 7	12	8	3	IV+V+VI
378	SDC 7	13	8	1	IV+V+VI
381	SDC 7	16	8	1	IV+VI
382	SDC 7	17	8	0	9+2
388	SDC 8	1	8	5	9+2
393	SDC 8	6	8	4	9+2
396	SDC 8	9	8	3	9+2
401	SDC 8	14	8	6	9+2
410	SDC 8	23	8	4	9+2
412	SDC 8	25	8	4	9+2
415	SDC 8	28	8	6	I
418	SDC 8	31	8	7	9+2
103	SDC 2	2	7	2	9+2
105	SDC 2	4	7	2	9+2
110	SDC 2	9	7	5	9+2
112	SDC 2	11	7	6	9+2
129	SDC 2	28	7	5	9+2
143	SDC 2	42	7	6	9+2
207	SDC 4	2	7	5	VI
213	SDC 4	8	7	5	9+2
231	SDC 4	26	7	6	9+2
233	SDC 4	28	7	5	9+2
235	SDC 4	30	7	3	9+2
236	SDC 4	31	7	6	9+2
243	SDC 4	38	7	4	9+2
244	SDC 4	39	7	6	9+2
291	SDC 5	3	7	8	9+2

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
294	SDC 5	6	7	8	9+2
305	SDC 5	17	7	7	9+2
307	SDC 5	19	7	7	9+2
309	SDC 5	21	7	6	9+2
310	SDC 5	22	7	6	9+2
311	SDC 5	23	7	6	9+2
313	SDC 5	25	7	7	9+2
317	SDC 5	29	7	7	9+2
330	SDC 6	2	7	1	IV
331	SDC 6	3	7	0	IV
333	SDC 6	5	7	0	V+VI
344	SDC 6	16	7	2	9+2
348	SDC 6	20	7	3	IV+V+VI
350	SDC 6	22	7	2	II+IV+V+VI
352	SDC 6	24	7	2	IV
354	SDC 6	26	7	0	IV
358	SDC 6	30	7	0	9+2
359	SDC 6	31	7	0	IV+V+VI
368	SDC 7	3	7	1	II
369	SDC 7	4	7	1	IV
394	SDC 8	7	7	2	9+2
398	SDC 8	11	7	6	9+2
404	SDC 8	17	7	4	9+2
408	SDC 8	21	7	7	9+2
108	SDC 2	7	6	4	9+2
121	SDC 2	20	6	6	9+2
137	SDC 2	36	6	4	9+2
144	SDC 2	43	6	4	9+2
145	SDC 2	44	6	6	9+2
146	SDC 2	45	6	8	I
166	SDC 3	20	6	4	9+2
178	SDC 3	32	6	8	9+2
216	SDC 4	11	6	2	9+2
217	SDC 4	12	6	7	VIII
218	SDC 4	13	6	5	VI
308	SDC 5	20	6	7	9+2
314	SDC 5	26	6	6	9+2
338	SDC 6	10	6	1	IV
349	SDC 6	21	6	2	V+VI+VIII
383	SDC 7	18	6	0	III
395	SDC 8	8	6	5	9+2
409	SDC 8	22	6	3	9+2
161	SDC 3	15	5	4	9+2
169	SDC 3	23	5	5	9+2
175	SDC 3	29	5	4	9+2
182	SDC 3	36	5	6	9+2
184	SDC 3	38	5	6	9+2
197	SDC 3	51	5	5	9+2
319	SDC 5	31	5	4	I
320	SDC 5	32	5	5	9+2
337	SDC 6	9	5	0	IV
351	SDC 6	23	5	0	IV
367	SDC 7	2	5	1	9+2
374	SDC 7	9	5	0	II+IV
147	SDC 3	1	4	8	9+2
152	SDC 3	6	4	7	9+2

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
158	SDC 3	12	4	4	9+2
167	SDC 3	21	4	2	9+2
168	SDC 3	22	4	5	9+2
171	SDC 3	25	4	6	9+2
186	SDC 3	40	4	5	9+2
203	SDC 3	57	4	4	9+2
336	SDC 6	8	4	1	IV+V+VI
341	SDC 6	13	4	1	IV
379	SDC 7	14	4	3	I+IV+VI
64	SDC 1	1	3	5	9+2
66	SDC 1	3	3	8	9+2
151	SDC 3	5	3	9	9+2
156	SDC 3	10	3	5	9+2
159	SDC 3	13	3	5	9+2
165	SDC 3	19	3	4	9+2
172	SDC 3	26	3	5	I
177	SDC 3	31	3	9	9+2
180	SDC 3	34	3	5	9+2
181	SDC 3	35	3	8	9+2
183	SDC 3	37	3	7	9+2
189	SDC 3	43	3	4	9+2
191	SDC 3	45	3	3	9+2
193	SDC 3	47	3	2	9+2
353	SDC 6	25	3	0	IV
370	SDC 7	5	3	1	VI
73	SDC 1	10	2	5	9+2
79	SDC 1	16	2	5	9+2
89	SDC 1	26	2	6	9+2
148	SDC 3	2	2	7	9+2
149	SDC 3	3	2	8	9+2
155	SDC 3	9	2	6	9+2
164	SDC 3	18	2	2	9+2
170	SDC 3	24	2	4	9+2
173	SDC 3	27	2	3	9+2
174	SDC 3	28	2	4	9+2
185	SDC 3	39	2	5	9+2
190	SDC 3	44	2	2	9+2
192	SDC 3	46	2	3	9+2
194	SDC 3	48	2	4	9+2
198	SDC 3	52	2	3	9+2
205	SDC 3	59	2	4	9+2
335	SDC 6	7	2	0	IV
65	SDC 1	2	1	6	9+2
72	SDC 1	9	1	5	9+2
150	SDC 3	4	1	6	9+2
195	SDC 3	49	1	4	9+2
196	SDC 3	50	1	5	9+2
202	SDC 3	56	1	4	9+2
67	SDC 1	4	0	8	9+2
68	SDC 1	5	0	4	9+2
69	SDC 1	6	0	6	9+2
70	SDC 1	7	0	3	9+2
71	SDC 1	8	0	4	9+2
74	SDC 1	11	0	6	9+2
75	SDC 1	12	0	3	9+2
76	SDC 1	13	0	4	9+2

NUMERO	CASO	CILIO	BRACO EXTERNO	BRACO INTERNO	MICROTUBULO
77	SDC 1	14	0	5	9+2
78	SDC 1	15	0	4	9+2
80	SDC 1	17	0	6	I+VI
81	SDC 1	18	0	6	9+2
82	SDC 1	19	0	4	9+2
83	SDC 1	20	0	6	9+2
84	SDC 1	21	0	4	9+2
85	SDC 1	22	0	4	9+2
86	SDC 1	23	0	6	9+2
87	SDC 1	24	0	7	9+2
88	SDC 1	25	0	6	I
90	SDC 1	27	0	5	9+2
91	SDC 1	28	0	5	9+2
92	SDC 1	29	0	4	I
93	SDC 1	30	0	5	9+2
94	SDC 1	31	0	7	9+2
95	SDC 1	32	0	5	9+2
96	SDC 1	33	0	5	9+2
97	SDC 1	34	0	7	9+2
98	SDC 1	35	0	5	9+2
99	SDC 1	36	0	3	9+2
100	SDC 1	37	0	4	9+2
101	SDC 1	38	0	2	9+2
153	SDC 3	7	0	6	9+2
154	SDC 3	8	0	5	I
157	SDC 3	11	0	5	9+2
160	SDC 3	14	0	0	9+2
162	SDC 3	16	0	4	9+2
163	SDC 3	17	0	5	9+2
176	SDC 3	30	0	7	9+2
187	SDC 3	41	0	5	9+2
188	SDC 3	42	0	5	9+2
199	SDC 3	53	0	4	9+2
200	SDC 3	54	0	3	9+2
201	SDC 3	55	0	6	9+2
204	SDC 3	58	0	6	9+2

## XI - RESUMO

A síndrome da discinesia ciliar é uma das hipóteses diagnósticas que devem ser consideradas em indivíduos com sintomatologia crônica pulmonar e de vias aéreas superiores.

Nesta doença os cílios do epitélio respiratório são imóveis ou então apresentam um batimento descoordenado. Qualquer uma destas situações acaba por prejudicar o transporte mucociliar um dos mais importantes mecanismos de defesa do aparelho respiratório.

Acredita-se que anomalias estruturais ciliares possam levar a funcionamento inadequado dos cílios.

Este trabalho teve como principais objetivos a identificação dos elementos da ultraestrutura ciliar normal à microscopia eletrônica de transmissão e também a análise desta ultraestrutura em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome da discinesia ciliar.

Participaram do estudo oito pacientes e quatro controles normais. Quatro dos pacientes eram também portadores da síndrome de Kartagener.

A comparação dos resultados obtidos em controles e casos permitiu o diagnóstico de anomalias ultraestruturais em quatro pacientes. Os defeitos identificados foram: deficiência de braços externos de dineína em dois pacientes, e deficiência de braços internos de dineína e alteração de filamentos radiais, em outros dois pacientes.

Três pacientes com diagnóstico clínico de discinesia ciliar demonstraram ter ultraestrutura ciliar normal. Deste grupo fazia parte um indivíduo com síndrome de Kartagener.

O oitavo paciente apresentou também ultraestrutura ciliar normal, fato que somado à presença de azoospermia obstrutiva leva ao diagnóstico de síndrome de Young.

Alguns achados ultraestruturais deste trabalho discordam das informações da literatura sobre o assunto. Este é o caso,



por exemplo, do pé basal, estrutura que a maioria dos autores apresenta como única; no entanto, foi bastante frequente neste material a observação de pés basais duplos e até triplos, tanto em controles como em casos..



ILMA APARECIDA PASCHOAL  
MÉDICA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNICAMP

ULTRAESTRUTURA CILIAR À MICROSCOPIA ELETRÔNICA  
DE TRANSMISSÃO

COMPARAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CILIARES  
ENTRE PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA DISCI  
NESIA CILIAR E INDIVÍDUOS NORMAIS.

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE  
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP, PA-  
RA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR'  
EM MEDICINA.

ORIENTADORA: PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> ALBINA MESSIAS DE ALMEIDA  
MILANI ALTEMANI  
PROFESSORA-ASSISTENTE, DOUTORA DO  
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA  
DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNICAMP

CAMPINAS, 1988

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

ESTE TRABALHO É DEDICADO AOS MEUS  
MAIORES AMIGOS, ÁLVARO E ÍLMA  
BERTONI PASCHOAL, QUE, COINCIDEN-  
TEMENTE, SÃO TAMBÉM MEUS PAIS.

## AGRADECIMENTOS

- . AO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP, PELA PERMISSÃO DA UTILIZAÇÃO DE SEUS RECURSOS MATERIAIS E HUMANOS NA EXECUÇÃO DESTE TRABALHO.
- . À DR<sup>ª</sup> ALBINA MESSIAS DE ALMEIDA MILANI ALTEMANI, PELO APOIO E ORIENTAÇÃO.
- . AO DR. LUIS MIGUEL CHIRIBOGA ARTETA, PELA REALIZAÇÃO DAS BIÓPSIAS NASAIS.
- . AO DR. PAULO CESAR FERREIRA PENTEADO, PELO AUXÍLIO NA INFORMATIZAÇÃO DOS DADOS OBTIDOS E À DR<sup>ª</sup> ANA MARIA CAMINO, SUA ESPOSA, PELA COBERTURA DE MINHAS FUNÇÕES QUANDO DELAS PRECISEI ME AFASTAR DURANTE A CONFEÇÃO DESTA TESE.
- . À DR<sup>ª</sup> VIOLETA NAGAI, DO INSTITUTO AGRONÔMICO DE CAMPINAS, PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS.
- . À SR<sup>ª</sup> FÁTIMA NEDER, PELA PRECIOSA COLABORAÇÃO TÉCNICA NO PROCESSAMENTO DO MATERIAL PARA MICROSCOPIA ELETRÔNICA.
- . AO SR. MARCO ANTÔNIO GÔNGORA, PELO SERVIÇO FOTOGRÁFICO.
- . À SR<sup>ª</sup> MARGARIDA RIBEIRO ALVES ARRUDA, PELO TRABALHO DE DATILOGRAFIA.

. À SRT<sup>a</sup> MARIA TEREZA DE OLIVEIRA, PELA DIGITAÇÃO DO  
TEXTO.

. AOS MEUS AMIGOS DAS DISCIPLINAS DE PNEUMOLOGIA E  
CIRURGIA TORÁCICA, PELO INCENTIVO E COOPERAÇÃO.

. AOS MEUS FAMILIARES, PELO APOIO E COMPREENSÃO QUE  
SEMPRE ME DERAM.

## ÍNDICE DAS ILUSTRAÇÕES

- . FIGURA Nº 1: CÉLULA CILIADA.
- . FIGURA Nº 2: CÍLIOS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA Nº 3: AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA Nº 4: BRAÇOS DE DINEÍNA, FILAMENTOS RADIAIS E BAINHA CENTRAL.
- . FIGURA Nº 5: VARIAÇÃO DO PADRÃO MICROTUBULAR INDUZIDA PELO BATIMENTO CILIAR.
- . FIGURA Nº 6: VARIAÇÃO DO PADRÃO MICROTUBULAR DEVIDA À ALTURA DO CORTE.
- . FIGURA Nº 7: CAPUZES E COROA CILIAR.
- . FIGURA Nº 8: APARELHO BASAL.
- . FIGURA Nº 9: PÉS BASAIS DUPLOS EM UM DOS CASOS.
- . FIGURA Nº 10: PÉS BASAIS DUPLOS EM UM DOS CONTROLES.
- . FIGURA Nº 11: PÉS BASAIS TRIPLOS EM UM DOS CASOS.
- . FIGURA Nº 12: GRÂNULO NO INTERIOR DO CORPÚSCULO BASAL, EM UM DOS CASOS.
- . FIGURA Nº 13: GRÂNULO NO INTERIOR DO CORPÚSCULO BASAL EM UM DOS CONTROLES.
- . FIGURA Nº 14: RAÍZES DUPLAS.

- . FIGURA N° 15: RAÍZES E SUA RELAÇÃO COM AS MITOCÔNDRIAS.
- . FIGURA N° 16: O PROCESSO DA CILIOGÊNESE.
- . FIGURA N° 17: BOLHAS NA SUPERFÍCIE CELULAR.
- . FIGURA N° 18: MICROTÚBULOS SUPRANUMERÁRIOS.
- . FIGURA N° 19: CÍLIOS COMPOSTOS.
- . FIGURA N° 20: CÉLULA CILIADA DESORGANIZADA.
- . FIGURA N° 21: CÉLULAS CILIADAS ANÔMALAS.
- . FIGURA N° 22: DEFICIÊNCIA DE BRAÇOS EXTERNOS DE DINEÍNA.
- . FIGURA N° 23: DEFICIÊNCIA DE BRAÇOS INTERNOS E DE FEITO DE FILAMENTOS RADIAIS.
- . FIGURA N° 24: TRAJETO ANÔMALO DE MICROTÚBULOS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 25: CONTROLE N° 1, CORTE TRANSVERSAL DE AXONEMAS.
- . FIGURA N° 26: CONTROLE N° 2, CORTE TRANSVERSAL DE AXONEMAS.
- . FIGURA N° 27: CONTROLE N° 2, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 28: CONTROLE N° 2, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.



- . FIGURA N° 29: CONTROLE N° 3, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 30: CONTROLE N° 3, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 31: CONTROLE N° 3, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 32: CONTROLE N° 3, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 33: CONTROLE N° 4, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 34: CONTROLE N° 4, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 35: PACIENTE N° 1, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 36: PACIENTE N° 1, CORTE TRANSVERSAL DE AXONEMAS A DIFERENTES ALTURAS.
- . FIGURA N° 37: PACIENTE N° 1, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 38: PACIENTE N° 1, PÉS BASAIS DUPLOS.
- . FIGURA N° 39: PACIENTE N° 2, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 40: PACIENTE N° 2, ORIENTAÇÃO DO PAR DE MICROTÚBULOS CENTRAIS.

- . FIGURA N° 41: PACIENTE N° 2, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 42: PACIENTE N° 2, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 43: PACIENTE N° 3, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 44: PACIENTE N° 3, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 45: PACIENTE N° 3, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 46: PACIENTE N° 4, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 47: PACIENTE N° 4, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 48: PACIENTE N° 4, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 49: PACIENTE N° 4, PÉS DUPLOS.
- . FIGURA N° 50: PACIENTE N° 5, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 51: PACIENTE N° 5, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 52: PACIENTE N° 5, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.

- . FIGURA N° 53: PACIENTE N° 6, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 54: PACIENTE N° 6, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 55: PACIENTE N° 6, PÉS BASAIS OPOSTOS.
- . FIGURA N° 56: PACIENTE N° 6, PÉS BASAIS DUPLOS.
- . FIGURA N° 57: PACIENTE N° 6, BOLHA NA SUPERFÍCIE DE UMA CÉLULA CILIADA.
- . FIGURA N° 58: PACIENTE N° 6, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL JUNTO A SUPERFÍCIE DA CÉLULA.
- . FIGURA N° 59: PACIENTE N° 7, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 60: PACIENTE N° 7, TRANSPOSIÇÃO DE MICRO-TÚBULOS.
- . FIGURA N° 61: PACIENTE N° 7, TRAJETO ANÔMALO DE MICROTÚBULOS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 62: PACIENTE N° 7, CÍLIO COMPOSTO DESORGANIZADO.
- . FIGURA N° 63: PACIENTE N° 7, CÍLIOS COMPOSTOS E PÉS DUPLOS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 64: PACIENTE N° 7, CÉLULA CILIADA ANÔMALA.

- . FIGURA N° 65: PACIENTE N° 7, SUPERFÍCIE DESORGANIZADA DE UMA CÉLULA CILIADA.
- . FIGURA N° 66: PACIENTE N° 7, DESORGANIZAÇÃO DOS ELEMENTOS DA ESTRUTURA CILIAR.
- . FIGURA N° 67: PACIENTE N° 7, MISTURA DE COMPONENTES CILIARES ANORMAIS.
- . FIGURA N° 68: PACIENTE N° 7, CÉLULA CILIADA ANORMAL.
- . FIGURA N° 69: PACIENTE N° 7, DISPOSIÇÃO ANÔMALA DE UM CONJUNTO DE MICROTÚBULOS.
- . FIGURA N° 70: PACIENTE N° 8, AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL.
- . FIGURA N° 71: PACIENTE N° 8, APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL.
- . FIGURA N° 72: PACIENTE N° 8, APARELHOS BASAIS EM CORTE TRANSVERSAL.

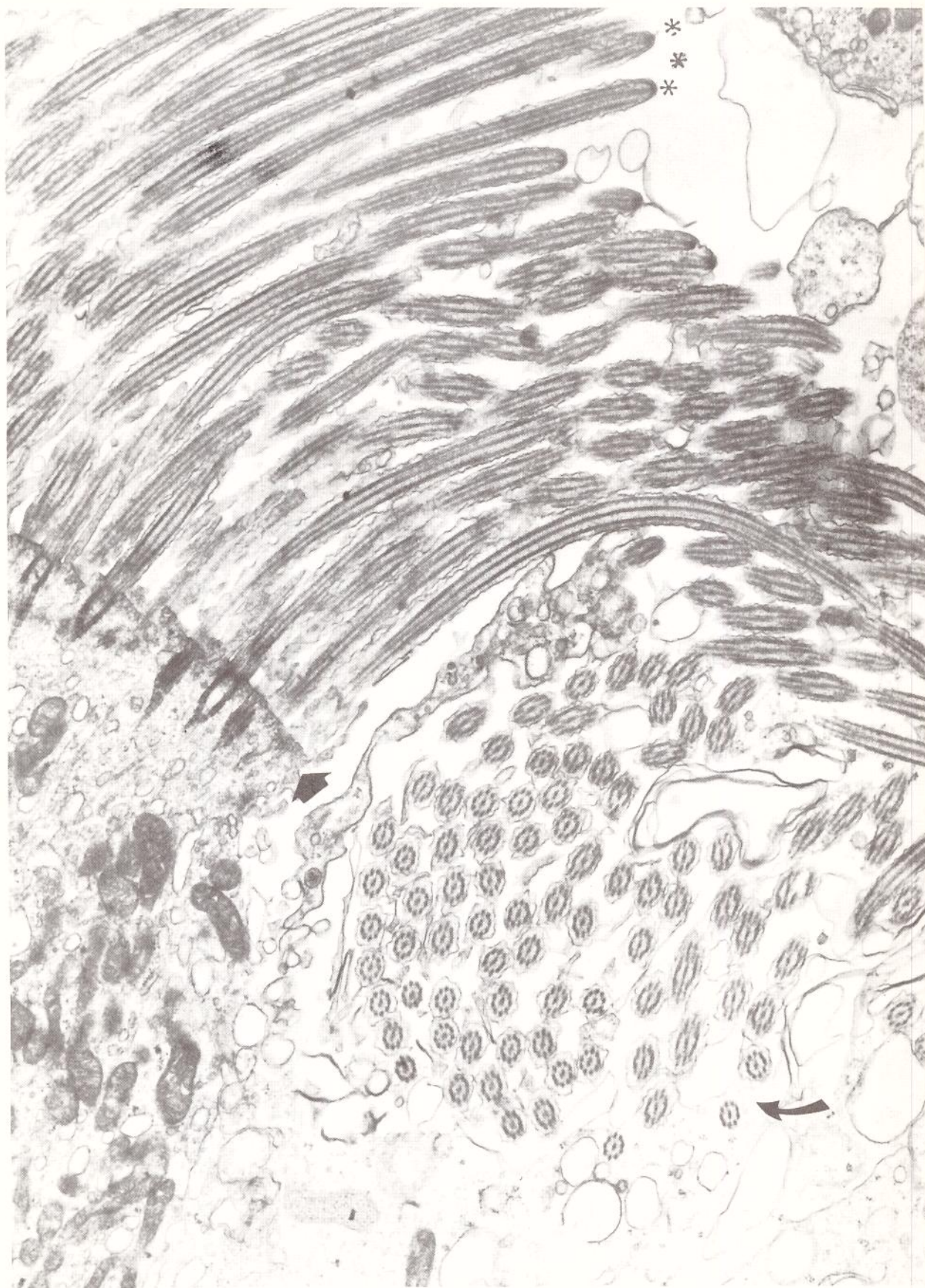




FIGURA N° 1  
 PACIENTE N° 2 (ME 153/87, FOTO N° 3972) - CÉLULA CILIADA , APARELHOS  
 BASAIS  E AXONEMAS \* EM CORTE LONGITUDINAL; AXONEMAS EM CORTE TRANS-  
 VERSAL  ; AUMENTO FINAL: 20.000 VEZES.



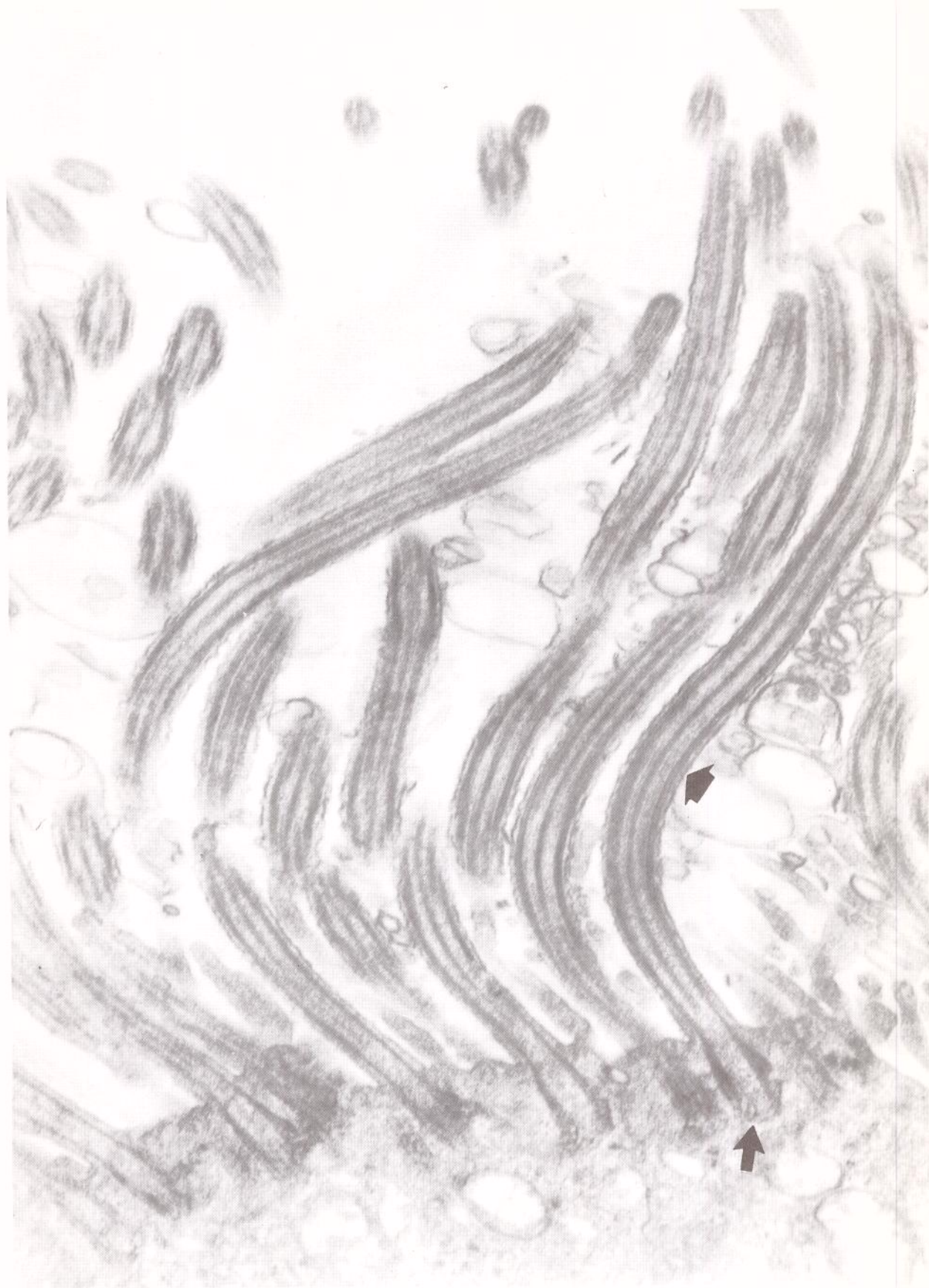


FIGURA N° 2  
CONTROLE N° 4 (ME 71/88, FOTO N° 4480) - CÍLIOS EM CORTE LONGITUDINAL ;  
OBSERVAR OS MICROTÚBULOS NO INTERIOR DO AXONEMA ◀ E OS APARELHOS BA -  
SAIS ▶ ; AUMENTO FINAL: 50.000 VEZES.



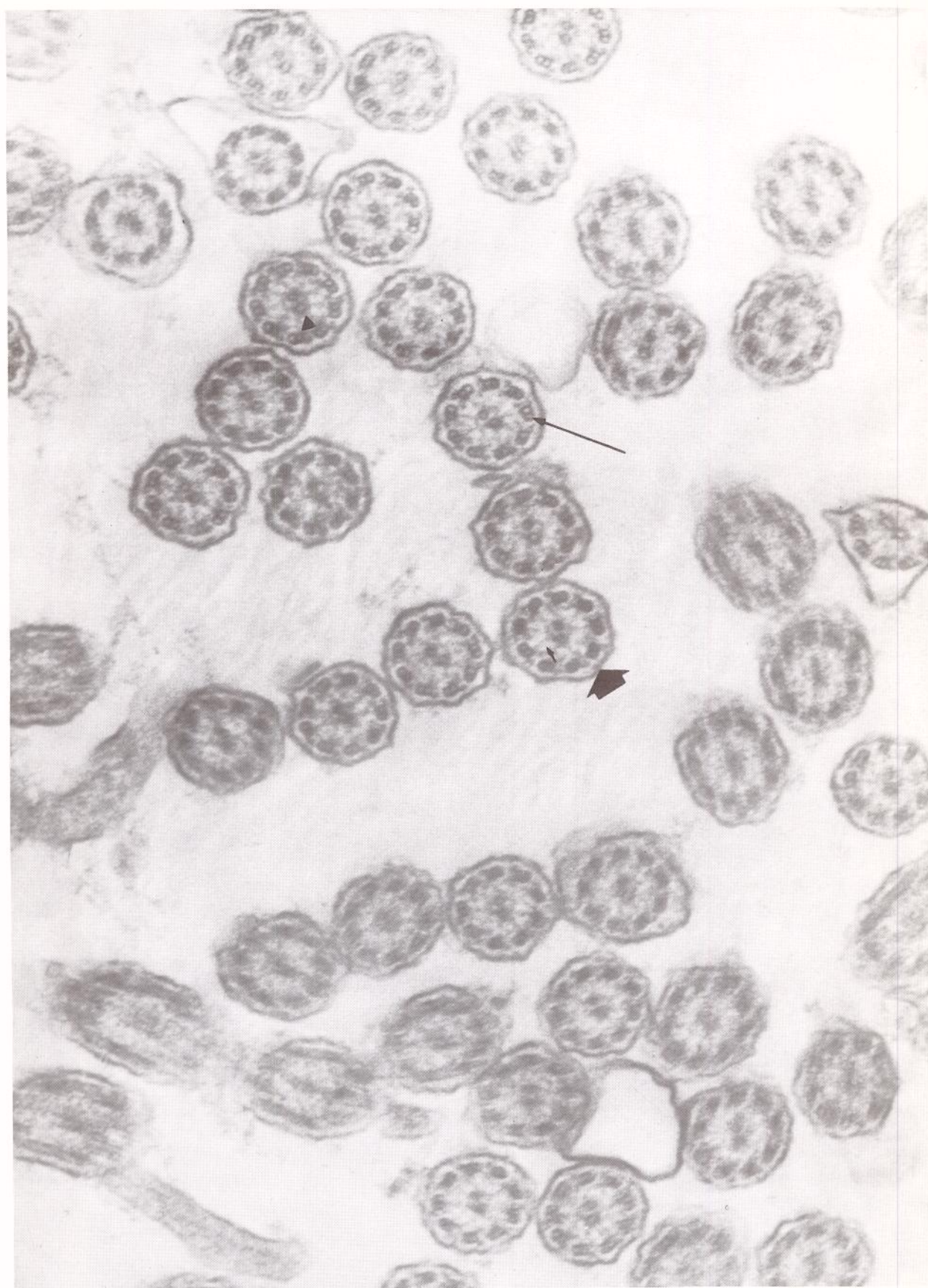






FIGURA N° 3  
CONTROLE N° 1 (ME 09/88, FOTO N° 4207) - AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL  
MOSTRANDO: MEMBRANA CILIAR  ; MICROTÚBULOS PERIFÉRICOS  ; MICROTÚBU  
LOS CENTRAIS  ; FILAMENTOS RADIAIS  ; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.

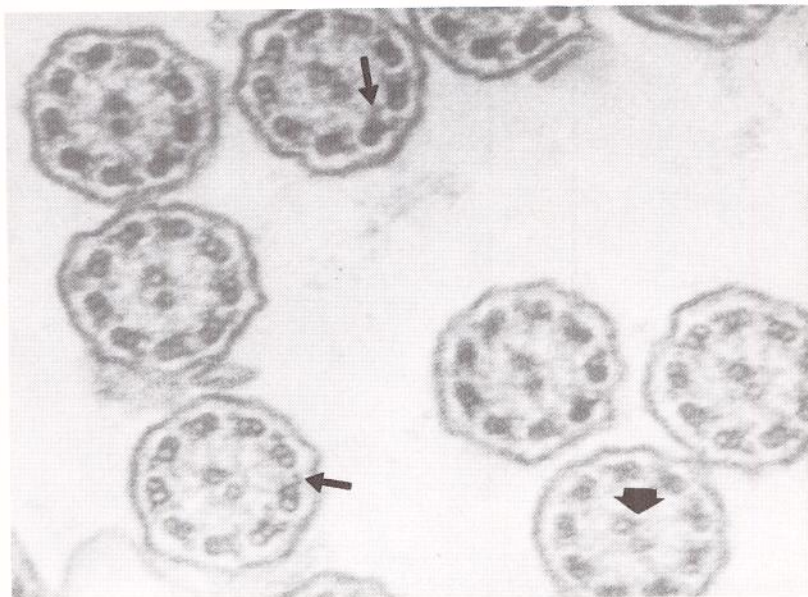


FIGURA N° 4  
 CONTROLE N° 1 (ME 09/88, FOTO N° 4207) - AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL;  
 NOTAR BRAÇOS EXTERNOS → E INTERNOS → DE DINEÍNA; FILAMENTOS RADIAIS  
 E BAINHA CENTRAL ▾ AUMENTO FINAL: 100.000 VEZES.

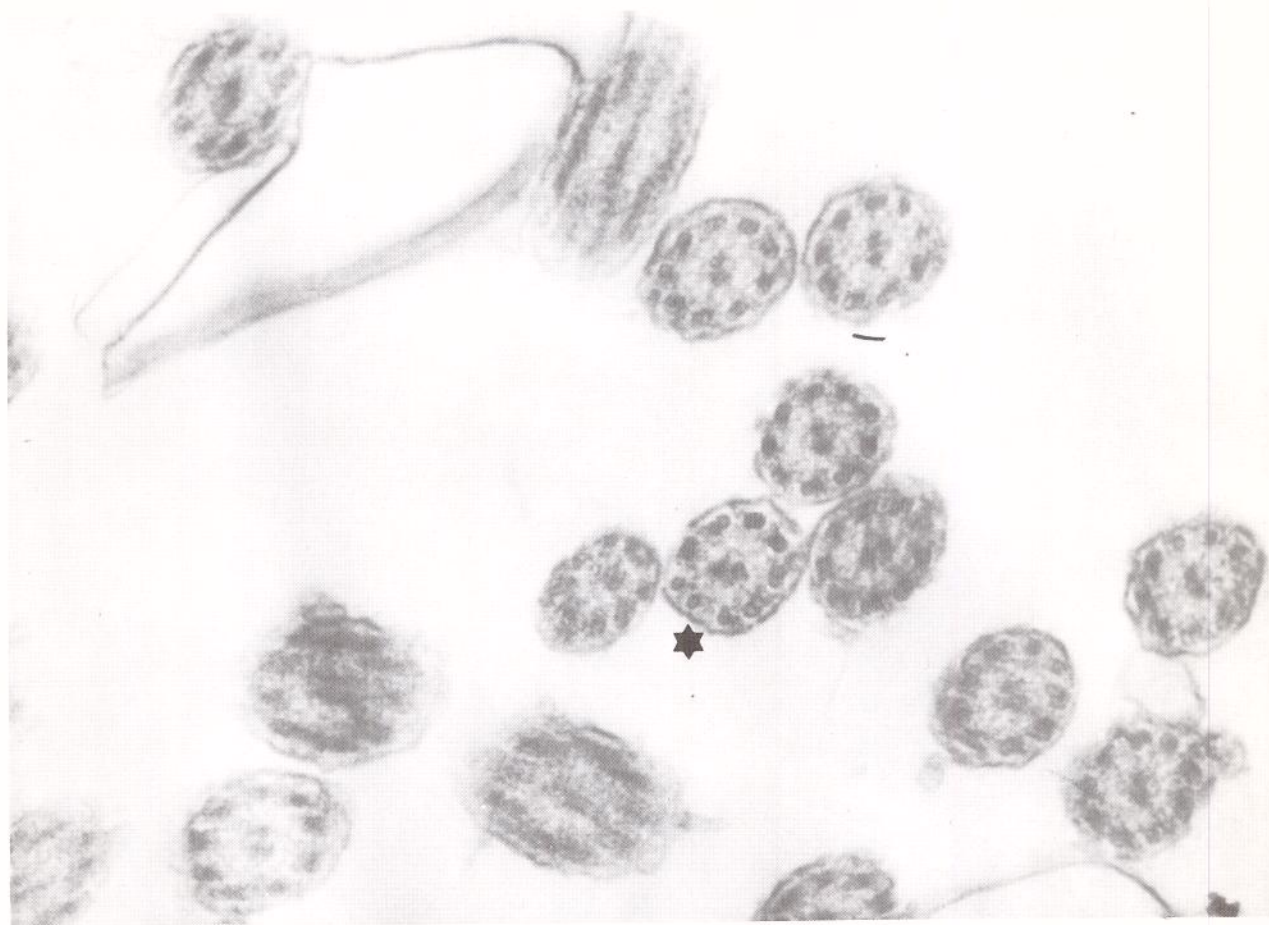


FIGURA N° 5  
 CONTROLE N° 1 (ME 09/88, FOTO N° 4209) - AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL;  
 NOTAR PADRÃO MICROTUBULAR VARIÁVEL PROVAVELMENTE PRODUZIDO PELO BATIMEN  
 TO CILIAR ★ ; NO AXONEMA ASSINALADO FALTAM SUBTÚBULOS PERIFÉRICOS EM  
 UM DOS LADOS; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



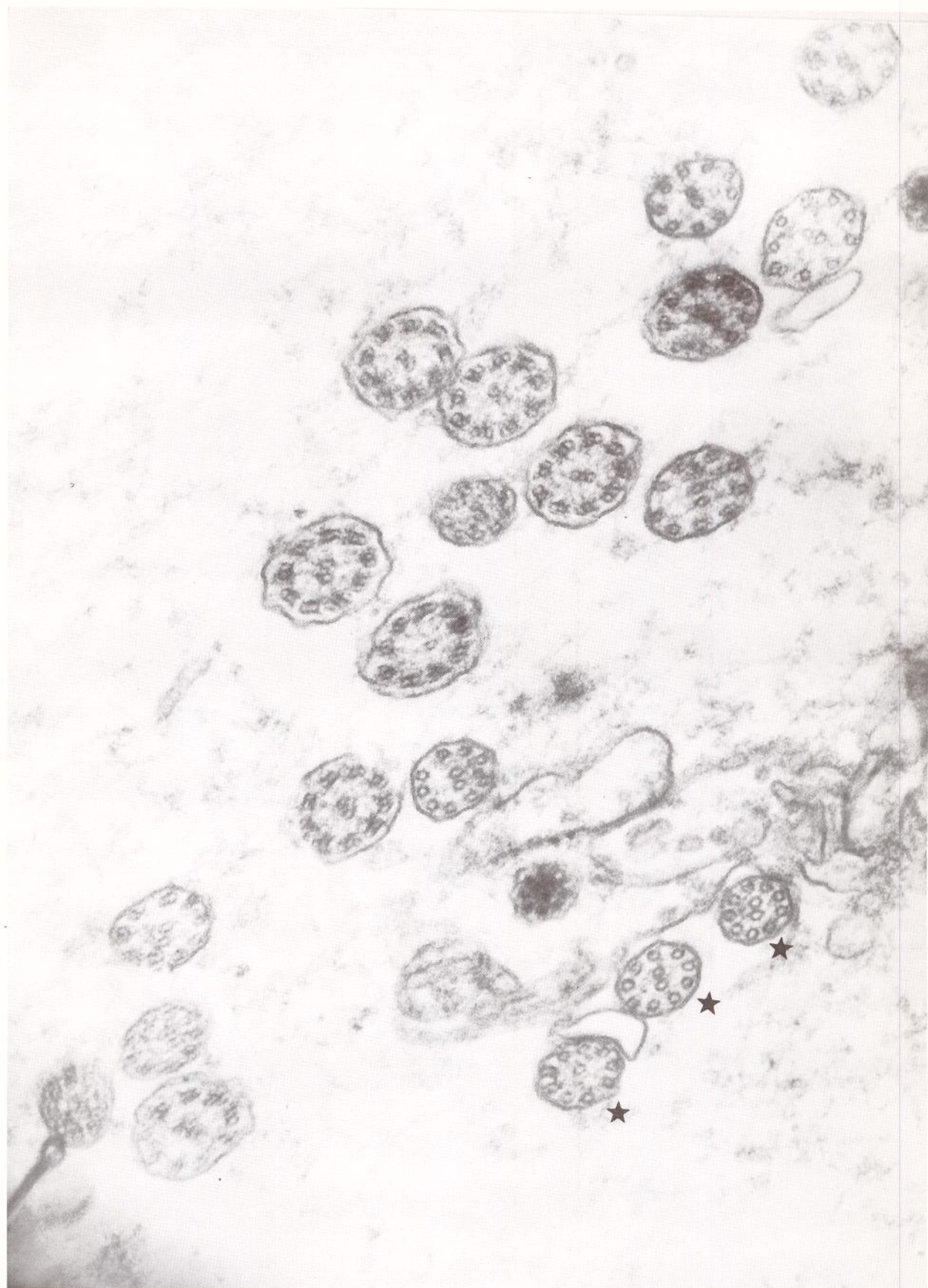


FIGURA N° 6  
PACIENTE N° 5 (ME 156/87, FOTO N° 3984) - PADRÃO MICROTUBULAR NO ÂPICE  
DOS AXONEMAS ★ : MICROTÚBULOS PERIFÉRICOS REDUZIDOS A APENAS UM SUBTÚ-  
BULO; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.

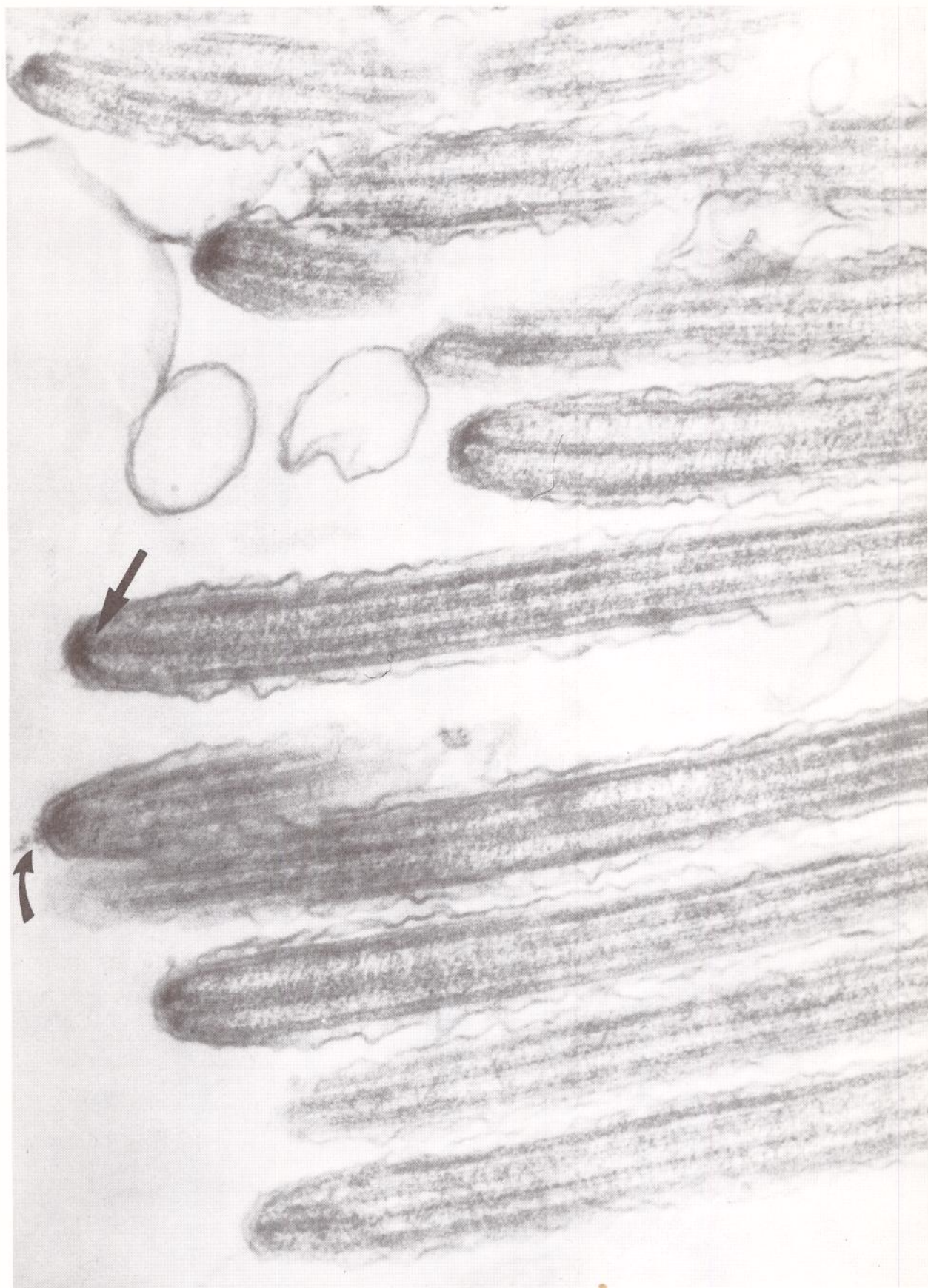





FIGURA N° 7  
PACIENTE N° 2 (ME 153/87, FOTO N° 3974) - CAPUZES ↗ E COROA CILIAR ↘  
AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.





FIGURA N° 8  
CONTROLE N° 1 (ME 09/88, FOTO N° 4199) - APARELHOS BASAIS EM CORTE LON-  
GITUDINAL: CORPÚSCULO BASAL  ; PÉ BASAL  E RAIZ CILIAR  AUMEN-  
TO FINAL: 80.000 VEZES.



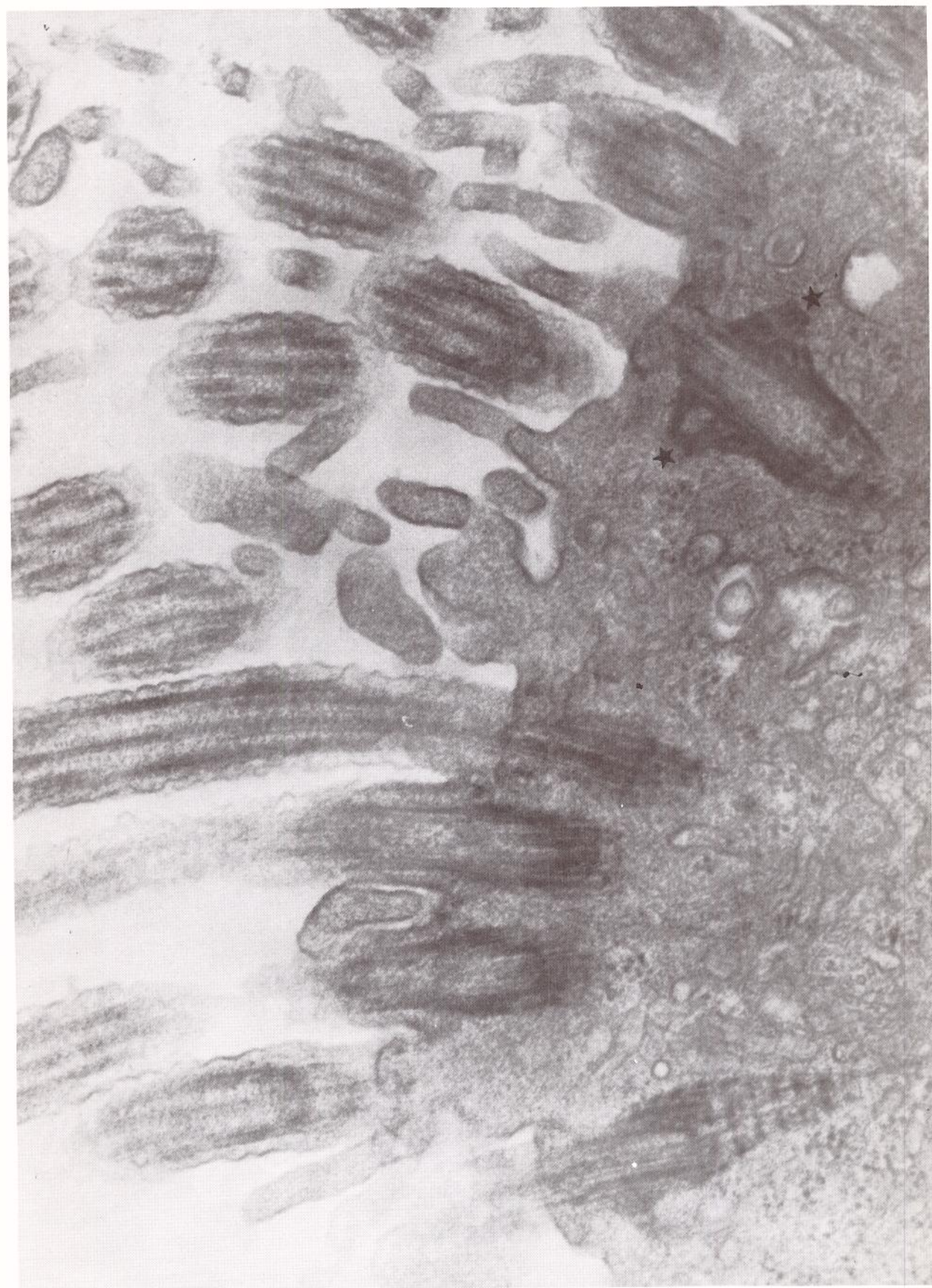


FIGURA Nº 9  
PACIENTE Nº 1 (ME 50/88, FOTO Nº 4336) - PÉS BASAIS DUPLOS ★ ; AUMENTO  
FINAL: 80.000 VEZES.



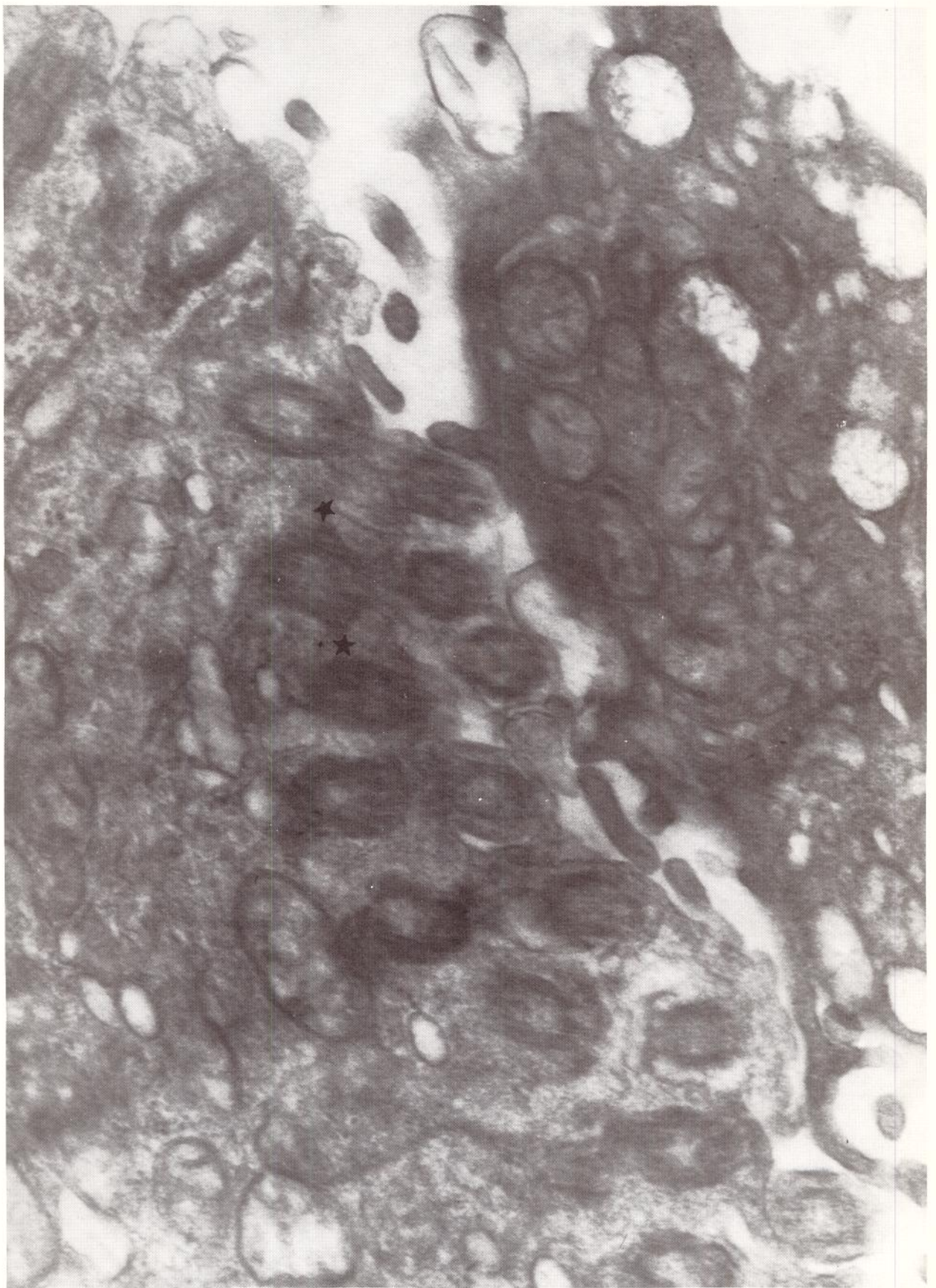


FIGURA N° 10  
CONTROLE N° 4 (ME 71/88, FOTO N° 4472)-PÊS BASAIS DUPLOS★AUMENTO FINAL:  
60.000 VEZES.



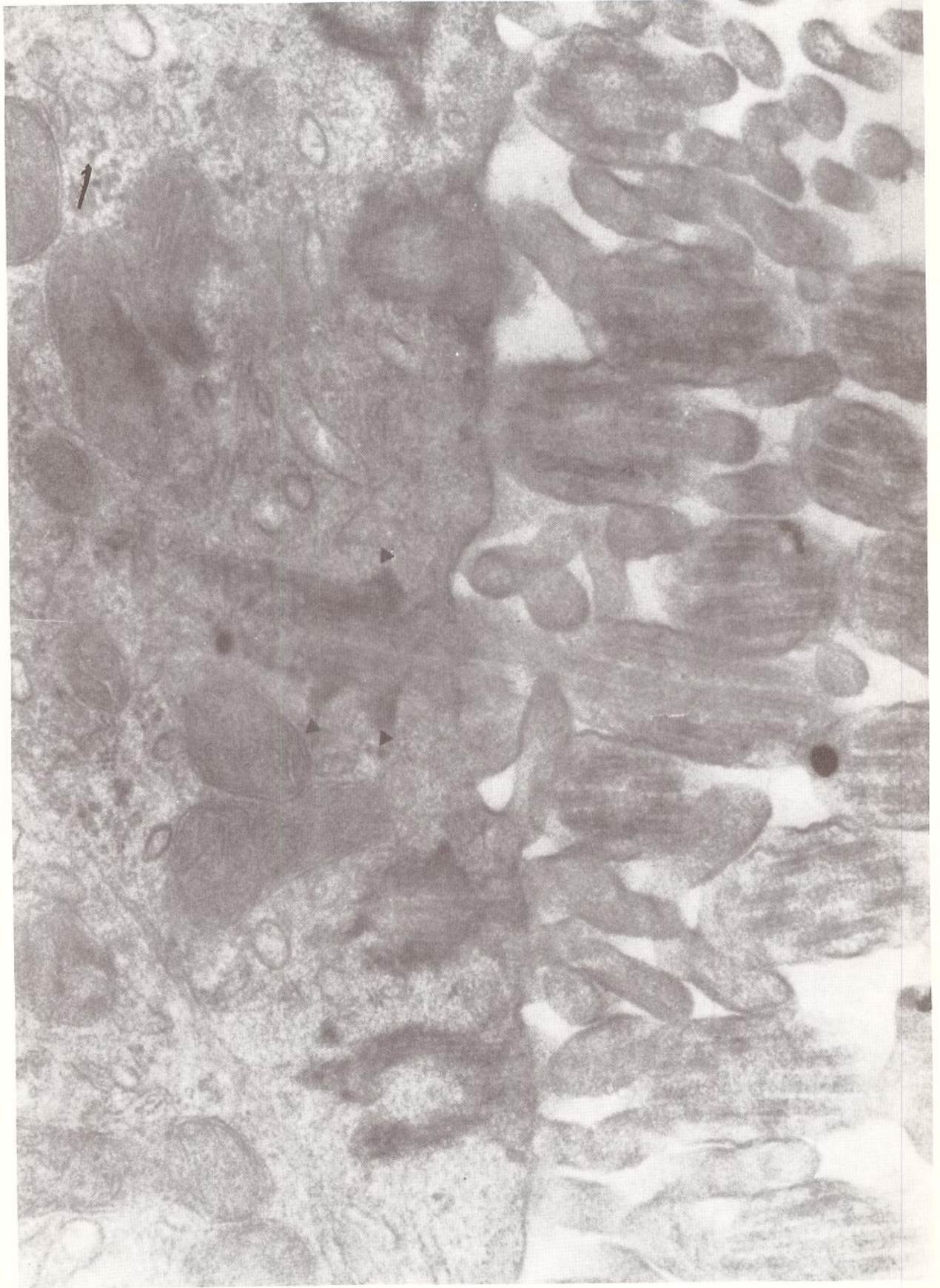


FIGURA N° 11  
PACIENTE N° 1 (ME 50/88, FOTO N° 4299) - PÉS BASAIS TRIPLOS ▶ ; AUMEN-  
TO FINAL: 80.000 VEZES.



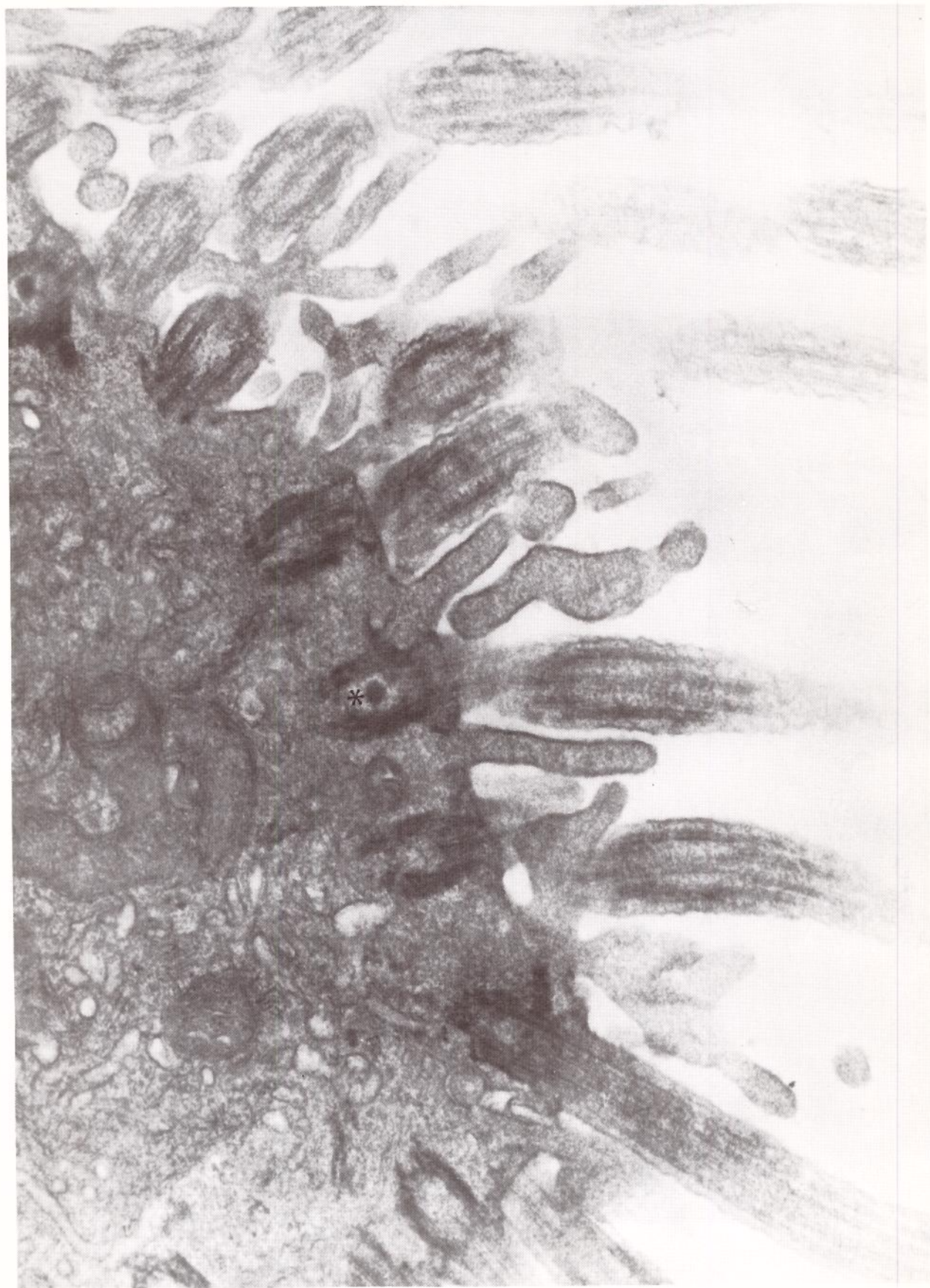


FIGURA N° 12  
PACIENTE N° 1 (ME 50/88, FOTO N° 4283) - GRÂNULO ELÉTRON-DENSO NO INTE-  
RIOR DO CORPÚSCULO BASAL \* ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



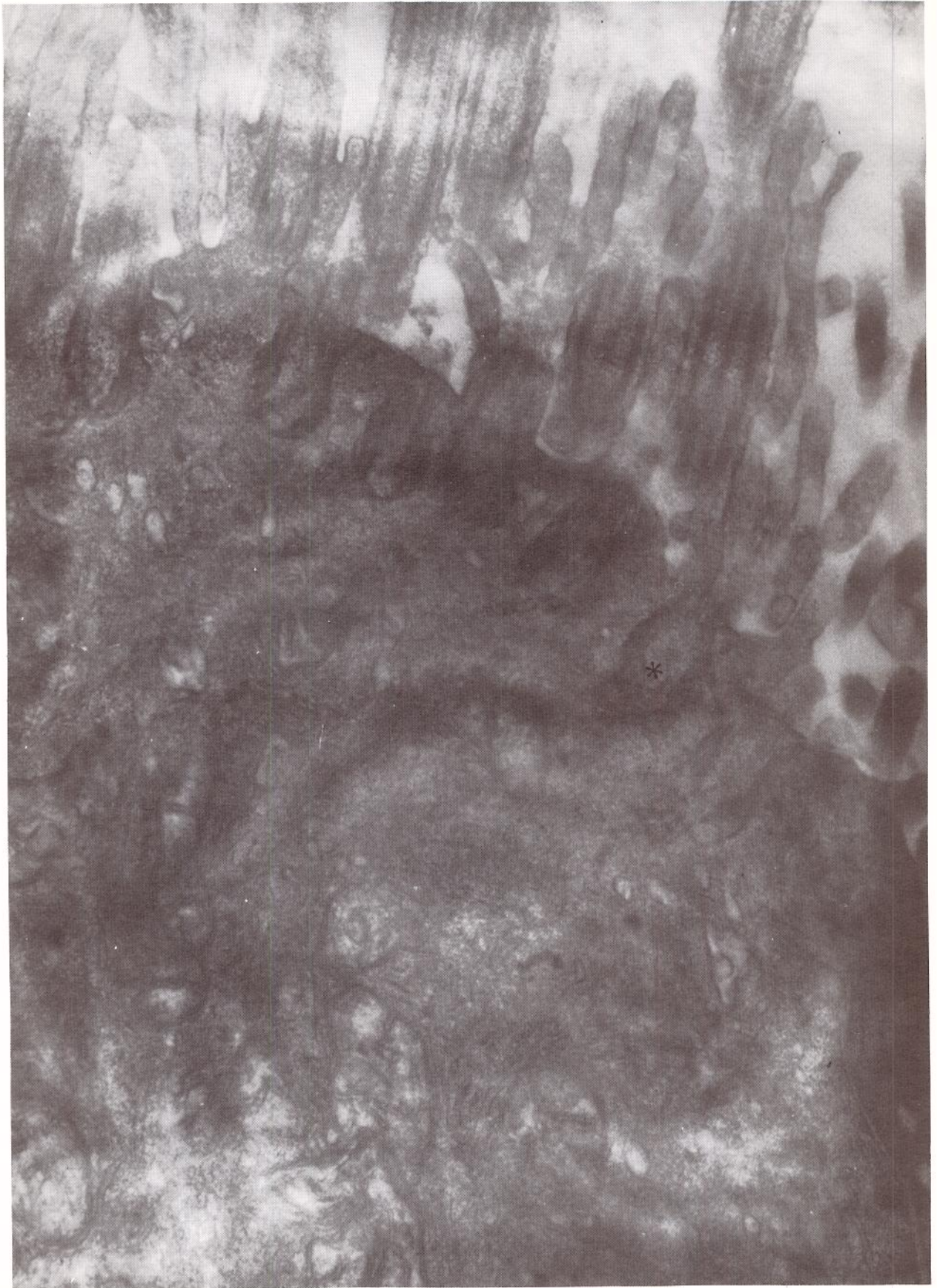


FIGURA N° 13  
CONTROLE N° 1 (ME 09/88, FOTO N° 4196) - CORPÚSCULOS E PÉS BASAIS EM  
CORTE LONGITUDINAL ; OBSERVAR A PRESENÇA DE GRÂNULO ELÉTRON-DENSO NO  
INTERIOR DO CORPÚSCULO BASAL \* ; AUMENTO FINAL: 48000 VEZES.



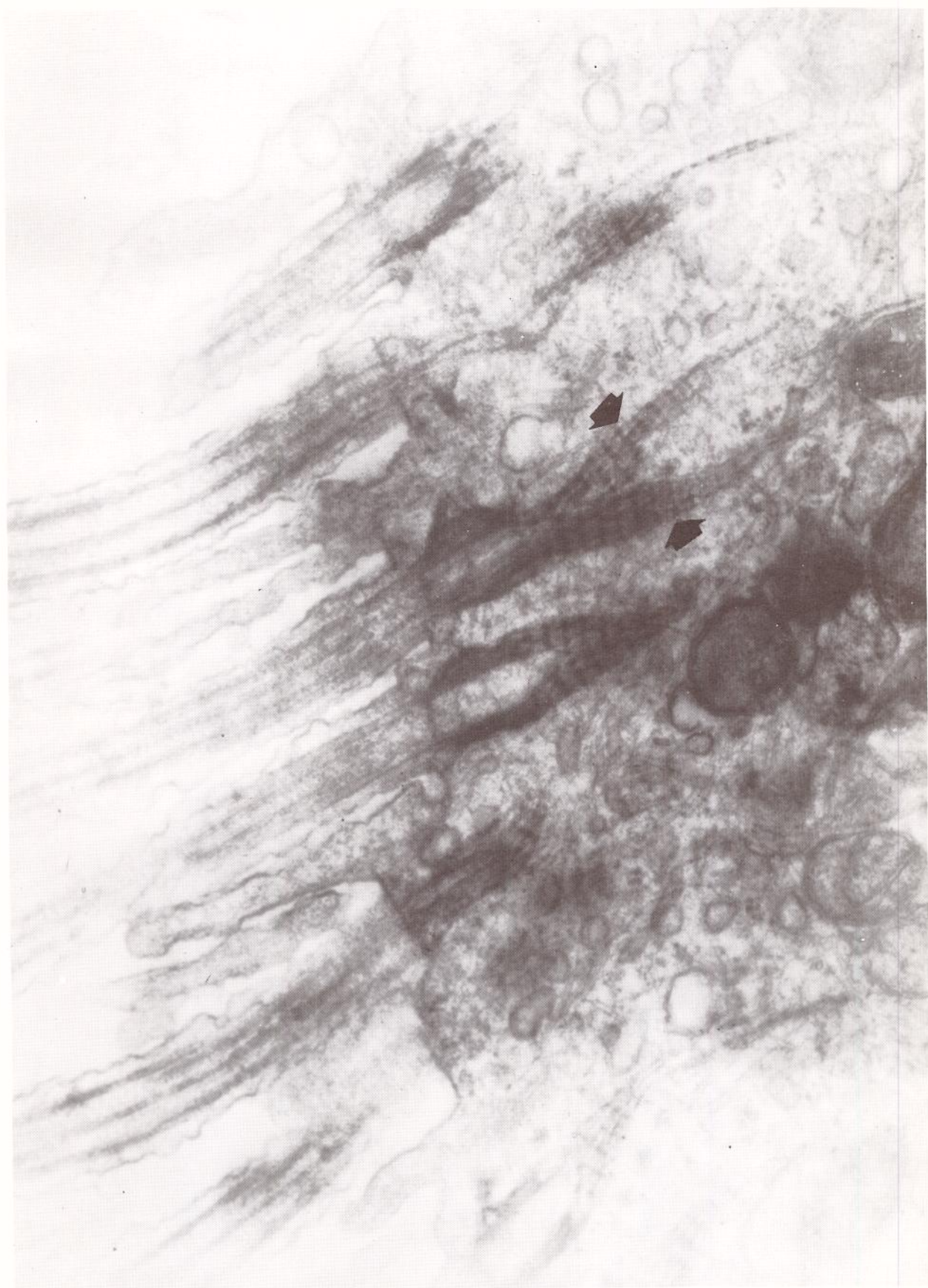


FIGURA N° 14  
PACIENTE N° 2 (ME 153/87, FOTO N° 3975) - APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL: NOTAR A PRESENÇA DE RAÍZES DUPLAS ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.





FIGURA N° 15  
PACIENTE N° 4 (ME 154/87, FOTO N° 4040) - RAÍZES CILÍARES , COM ES -  
TRIAÇÃO TRANSVERSAL MUITO EVIDENTE E EM ÍNTIMO CONTACTO COM AS MI -  
TOCÔNDRIAS ; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



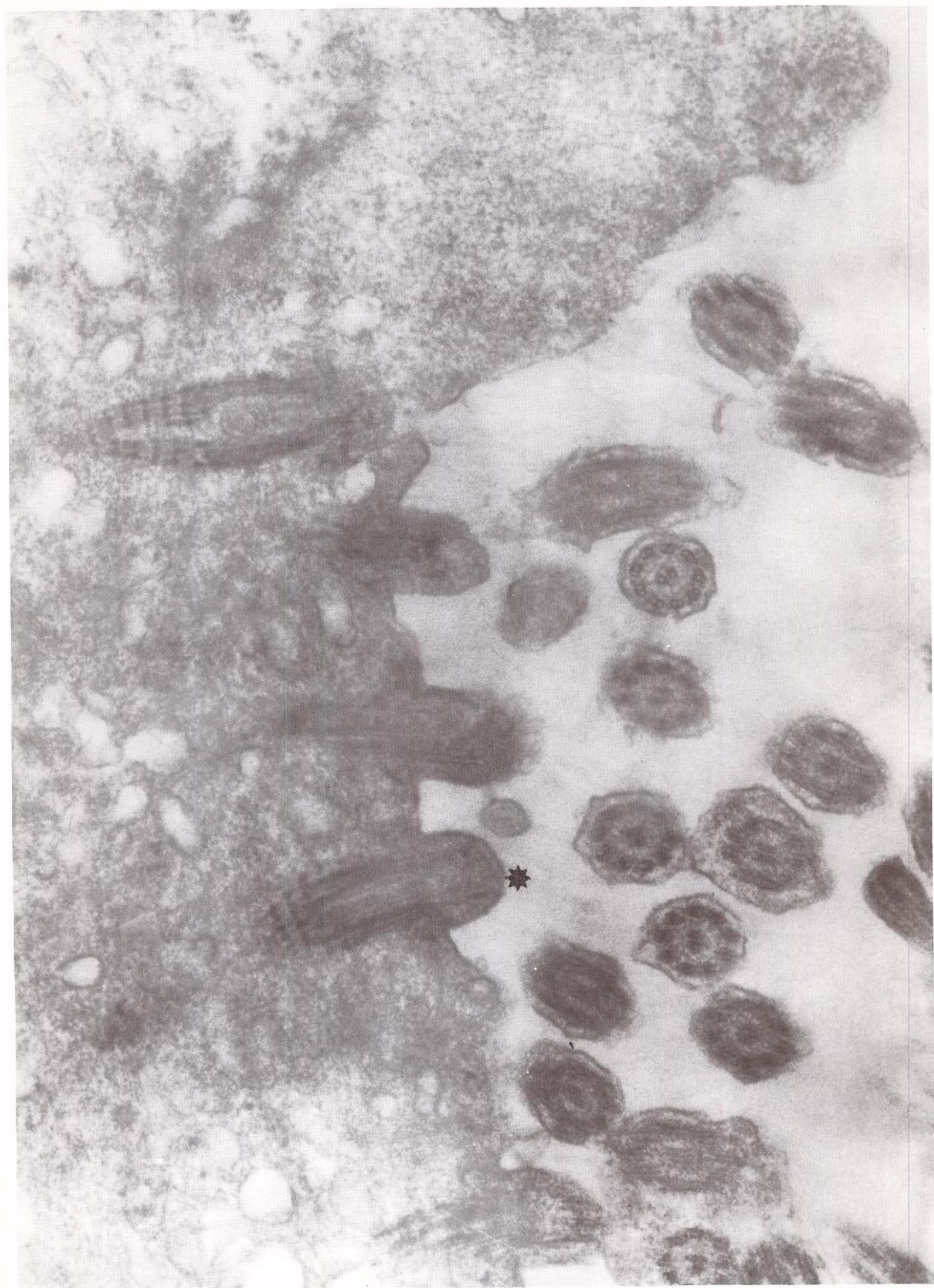


FIGURA N° 16  
CONTROLE N° 2 (ME 47/88, FOTO N° 4253) - O PROCESSO DA CILIOGÊNESE -  
AXONEMAS EM CRESCIMENTO \* ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



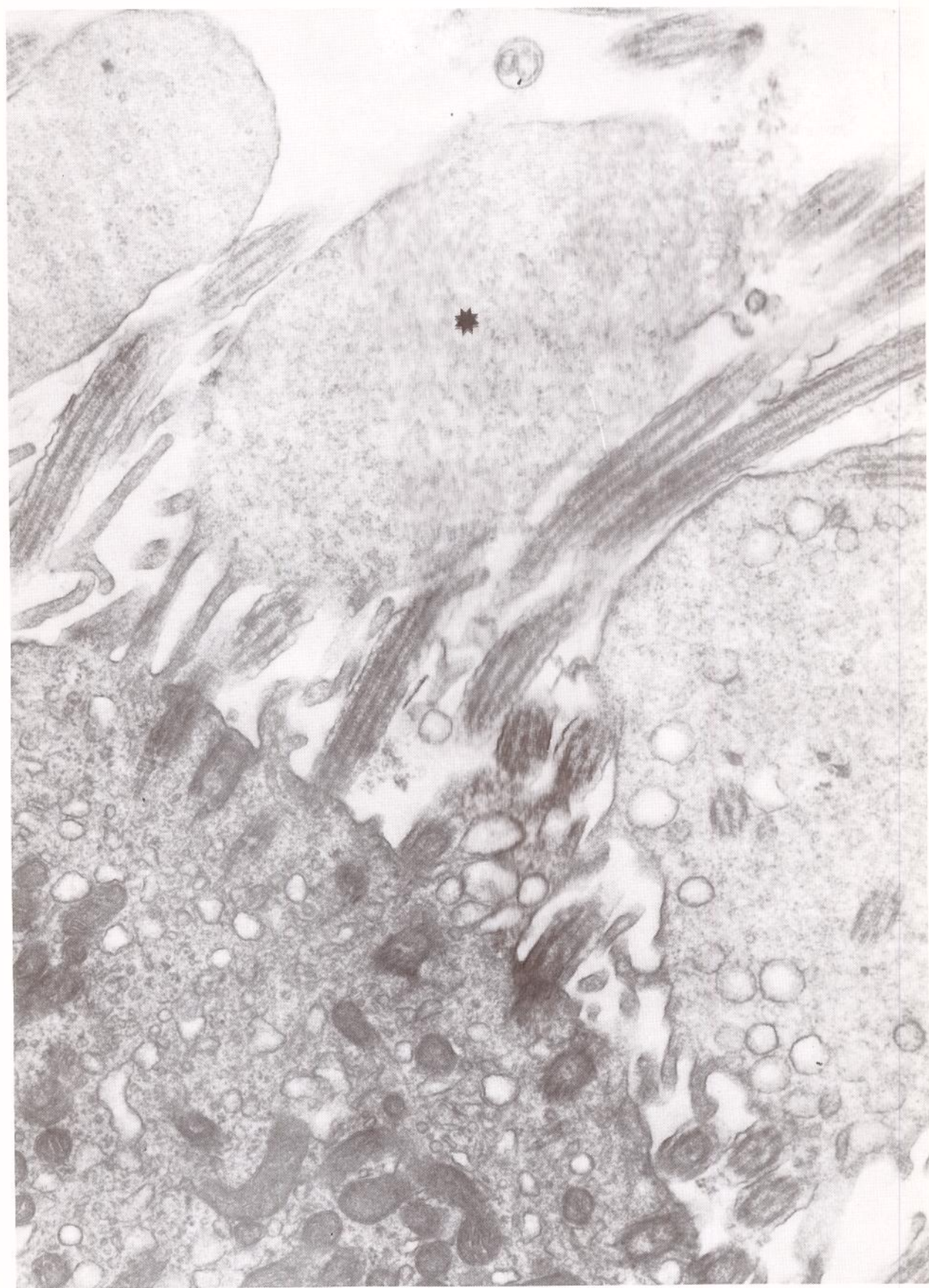


FIGURA N° 17  
PACIENTE N° 2 (ME 153/87, FOTO N° 4215) - BOLHAS NA SUPERFÍCIE DA CÉLULA CILIADA \* ; AUMENTO FINAL: 32.000 VEZES.



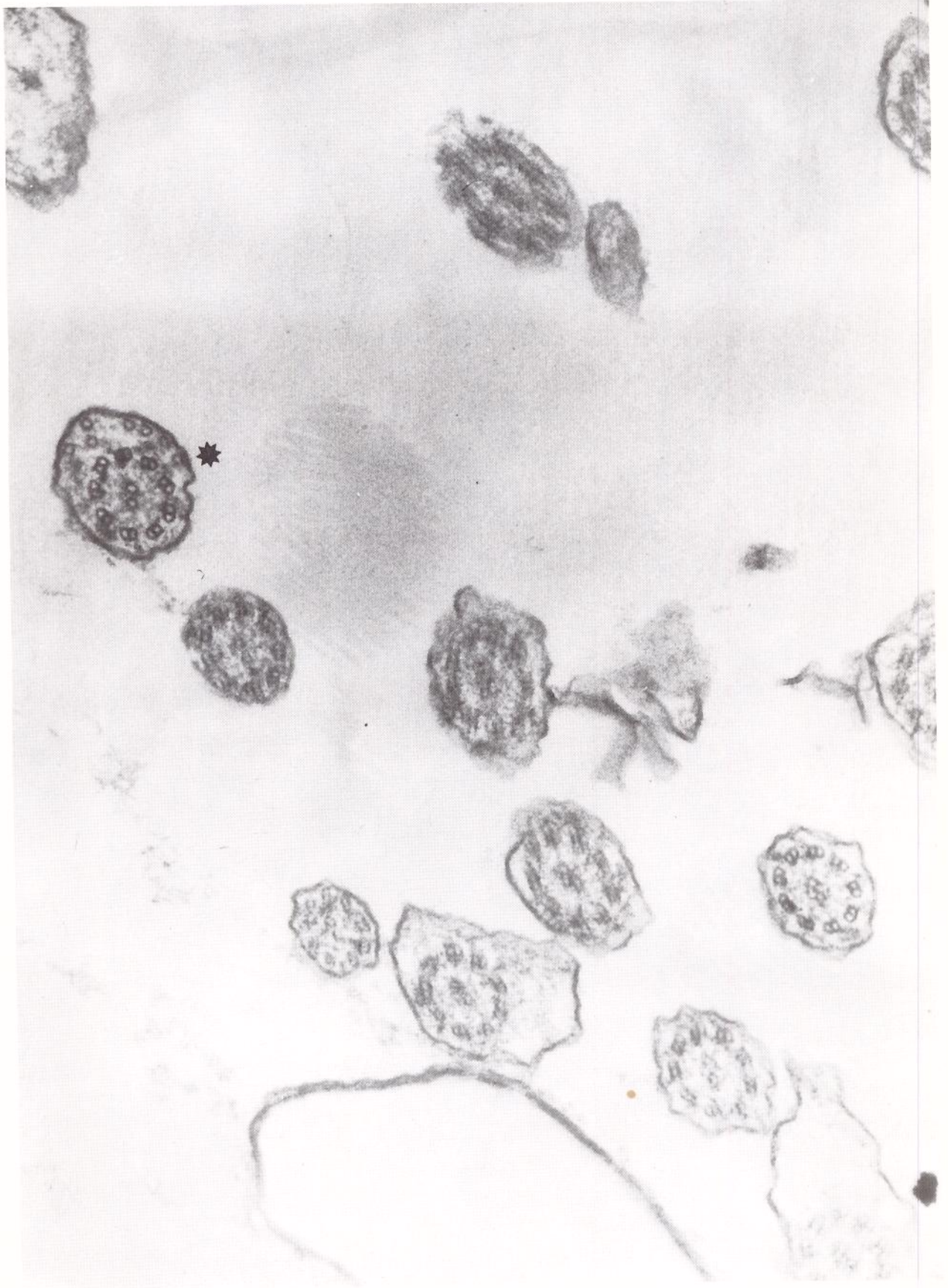


FIGURA N° 18  
PACIENTE N° 5 (ME 156/87, FOTO N° 3987) - MICROTÚBULOS SUPRANUMÉRICOS  
SITUADOS EXTERNAMENTE AOS PARES PERIFÉRICOS \* ; AUMENTO FINAL:  
80.000 VEZES.



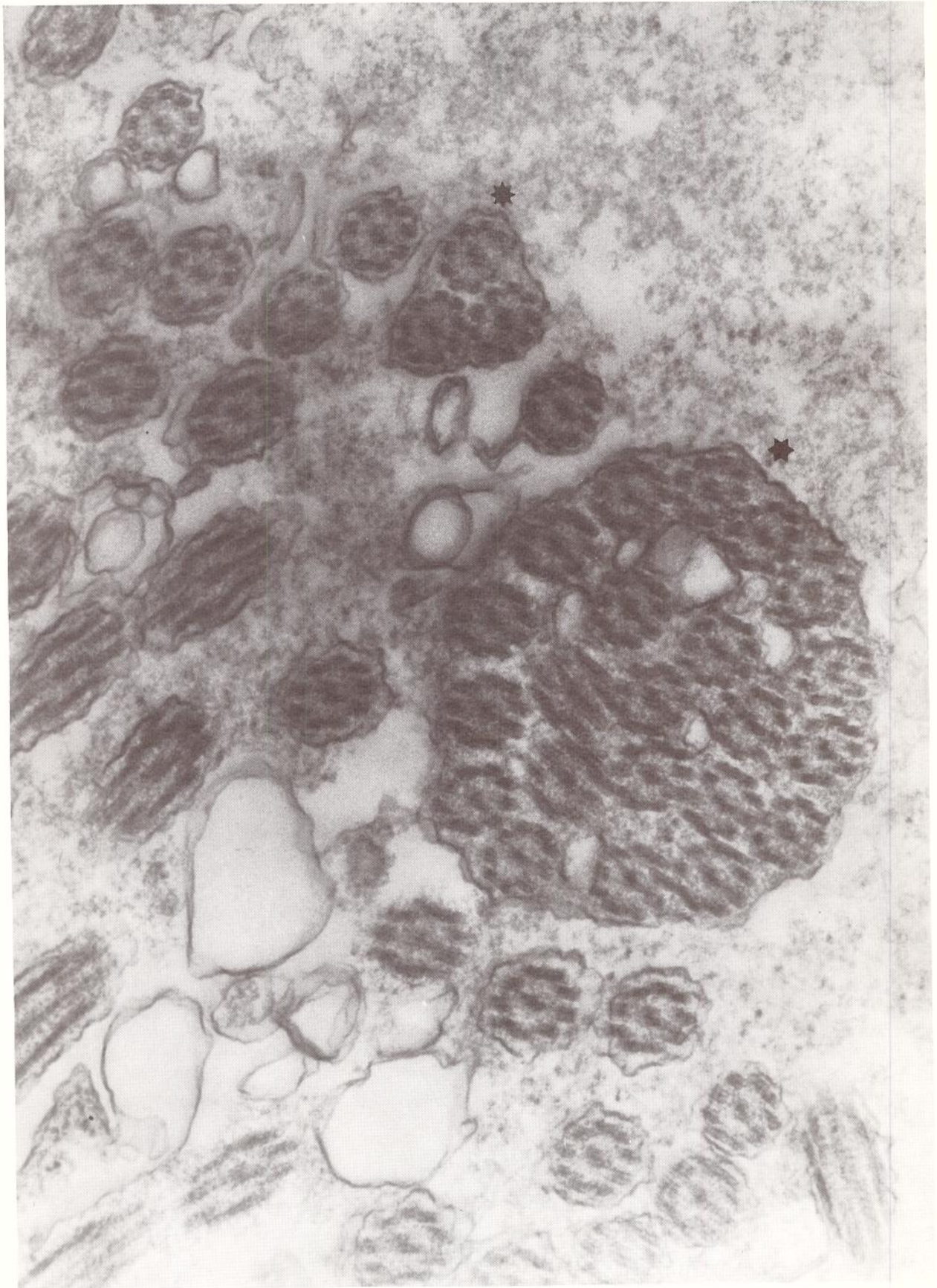


FIGURA N° 19  
PACIENTE N° 3 (ME 26/88, FOTO N° 4145) - CÍLIO COMPOSTO \* AUMENTO FINAL:  
60.000 VEZES.





FIGURA Nº 20  
PACIENTE Nº 7 (ME 29/87, FOTO Nº 4112) - CÉLULA CILIADA DE UM PACIENTE  
PORTADOR DA SÍNDROME DA DISCINESIA CILIAR: NOTAR INTENSA DESORGANIZAÇÃO  
DA REGIÃO ONDE DEVERIAM EXISTIR OS AXONEMAS ; AUMENTO FINAL:  
24.000 VEZES.





FIGURA Nº 21  
PACIENTE Nº 7 (ME 29/87, FOTO Nº 4111) - CÉLULAS CILIADAS DE PACIENTE  
PORTADOR DA SÍNDROME DA DISCINESIA CILIAR; NOTAR A TRANSFORMAÇÃO DA SU-  
PERFÍCIE DAS CÉLULAS EM BOLHAS ÚNICAS, NO INTERIOR DAS QUAIS SE MISTU-  
RAM MICROTÚBULOS, TOTALMENTE DESORDENADOS ; AUMENTO FINAL: 15.000 VE-  
ZES.



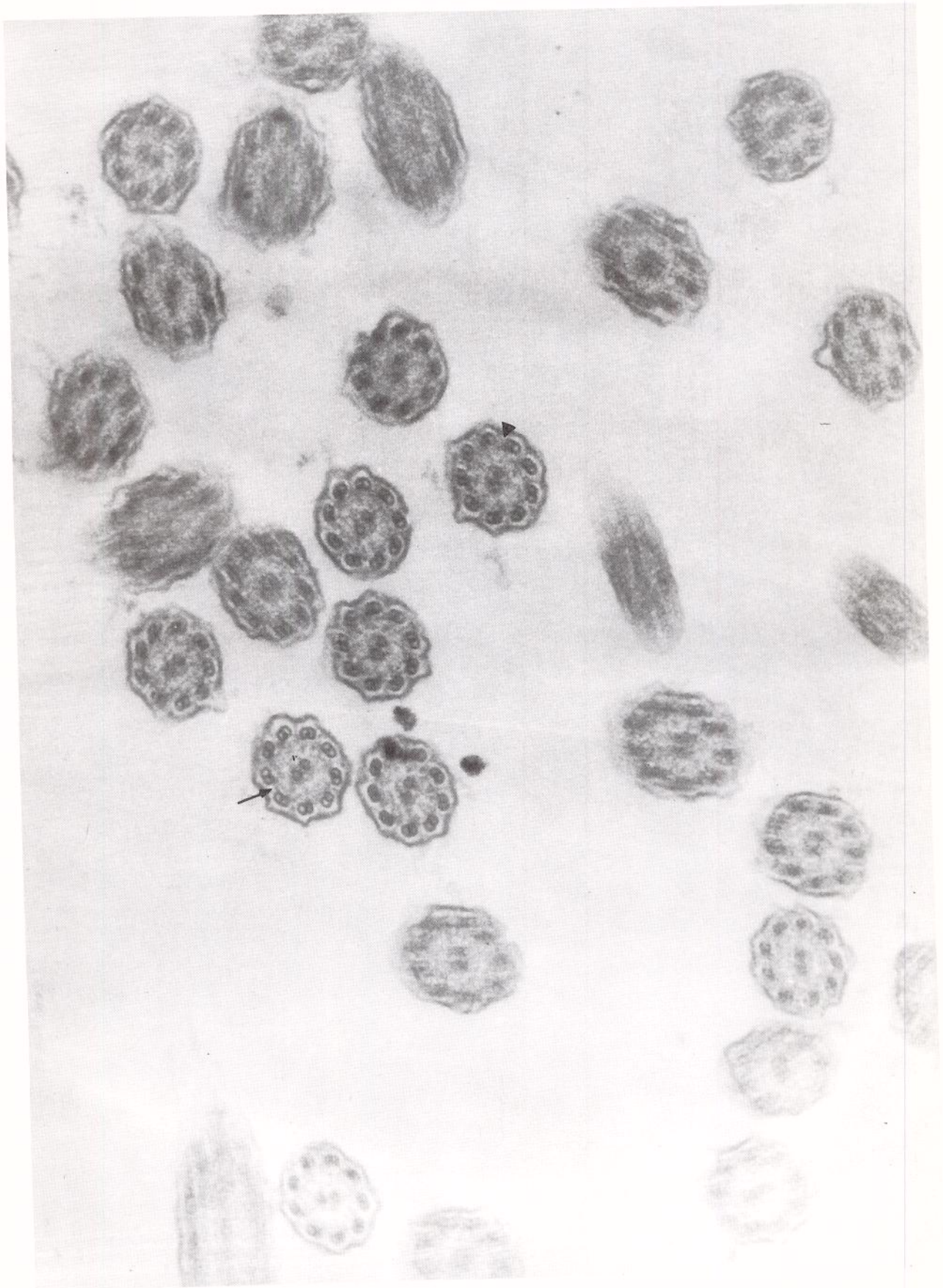


FIGURA N° 22  
PACIENTE N° 1 (ME50/88, FOTO N° 4342) - AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL:  
NOTAR A AUSÊNCIA DOS BRAÇOS EXTERNOS DE DINEÍNA▶ ; OS BRAÇOS INTERNOS  
SÃO IDENTIFICÁVEIS→ ; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



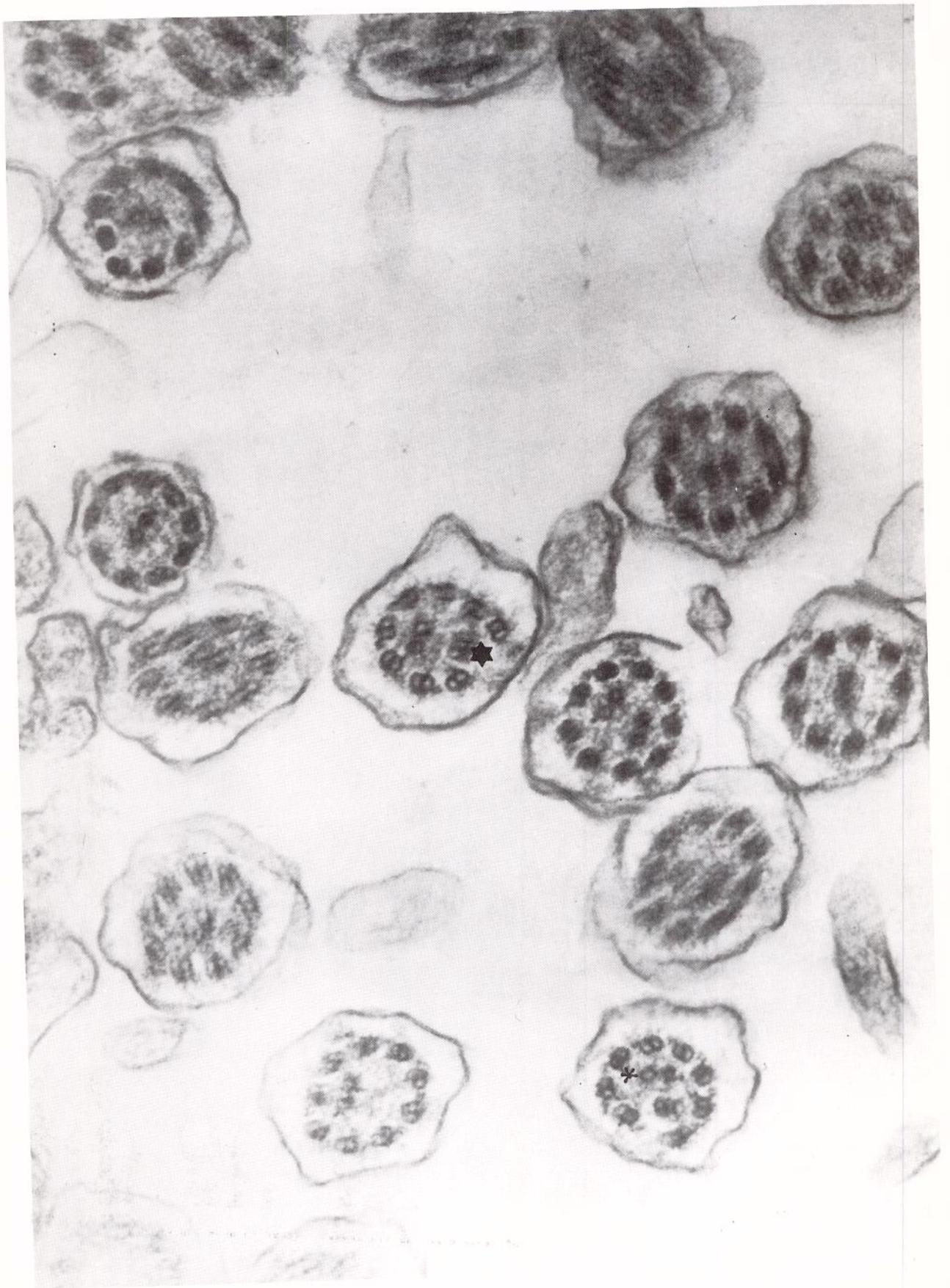


FIGURA N° 23  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 3283) - DESORGANIZAÇÃO DA DISPOSIÇÃO  
MICROTUBULAR E EXCENTRICIDADE DO PAR CENTRAL\* ; DESLOCAMENTO FREQUEN-  
TE DE UM PAR DE MICROTÚBULOS PERIFÉRICOS PARA O INTERIOR DO AXONEMA\*  
FILAMENTOS RADIAIS VISÍVEIS, PORÉM DE COMPRIMENTOS VARIÁVEIS ; BRAÇOS  
DE DINEÏNA DIFICILMENTE OBSERVÁVEIS ; AUMENTO FINAL: 100.000 VEZES.





FIGURA N° 24  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4106) - CORTE LONGITUDINAL DA HASTE CILIAR MOSTRANDO TRAJETO ANÔMALO DE MICROTÚBULOS PERIFÉRICOS, QUE CORRESPONDE AO DESLOCAMENTO DE PARES PERIFÉRICOS PARA O INTERIOR DO AXONEMA EM CORTE TRANSVERSAL; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



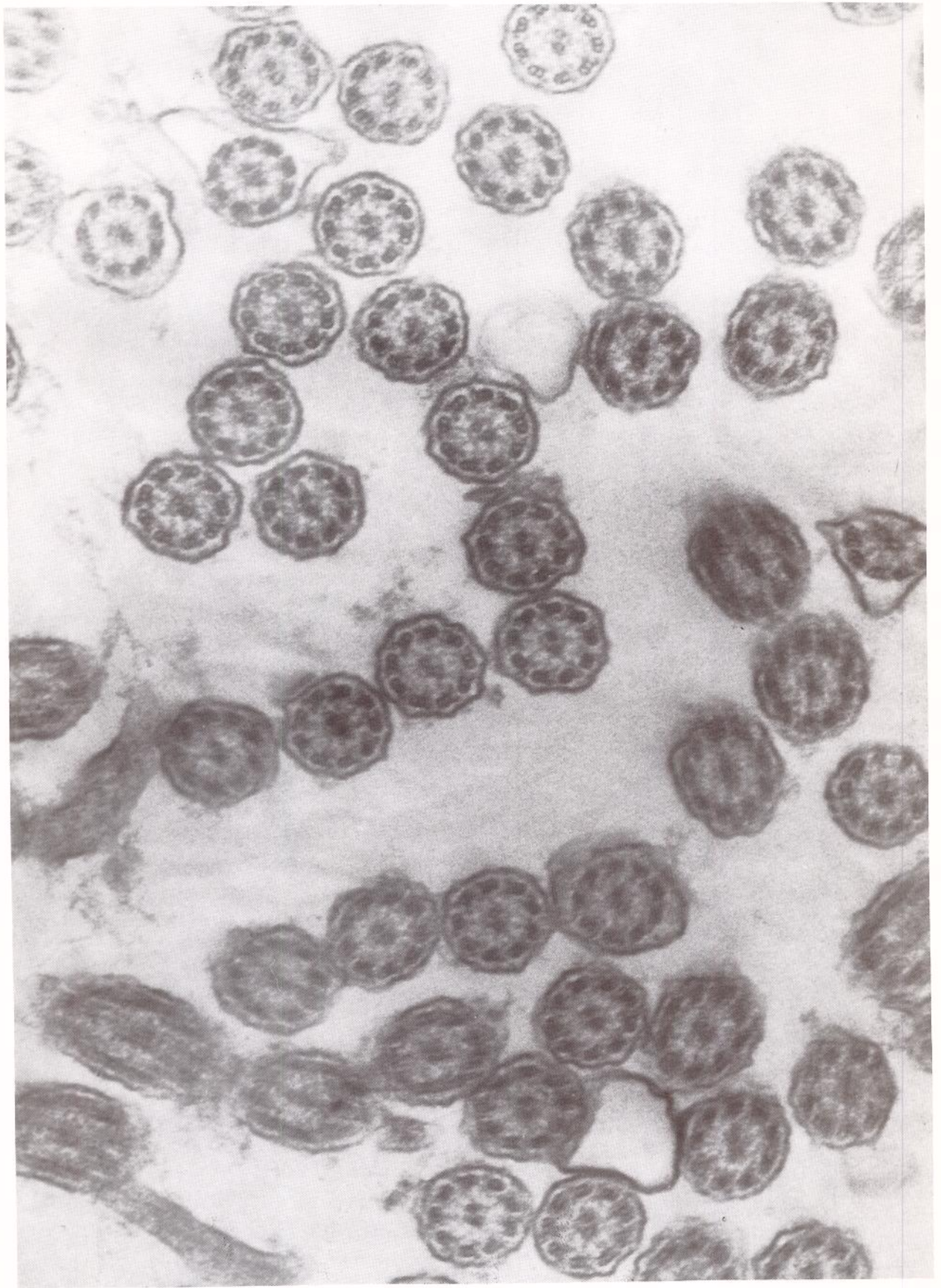


FIGURA Nº 25  
CONTROLE Nº 1 (ME 09/88, FOTO Nº 4207) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL DE  
ULTRAESTRUTURA NORMAL; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



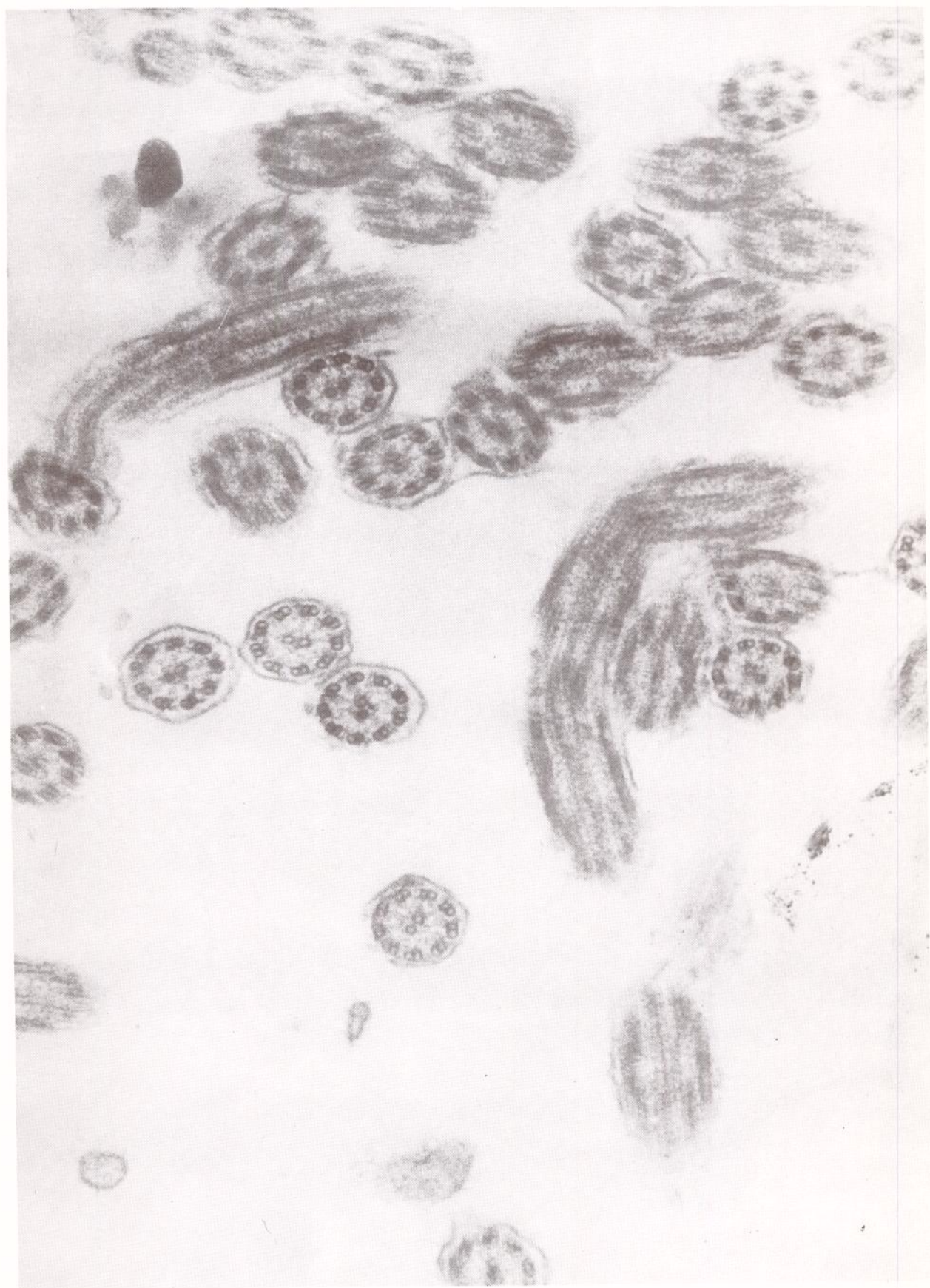


FIGURA N° 26  
CONTROLE N° 2 (ME 47/88, FOTO N° 4247) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
MOSTRANDO ULTRAESTRUTURA DENTRO DOS PADRÕES NORMAIS; AUMENTO FINAL:  
80.000 VEZES.



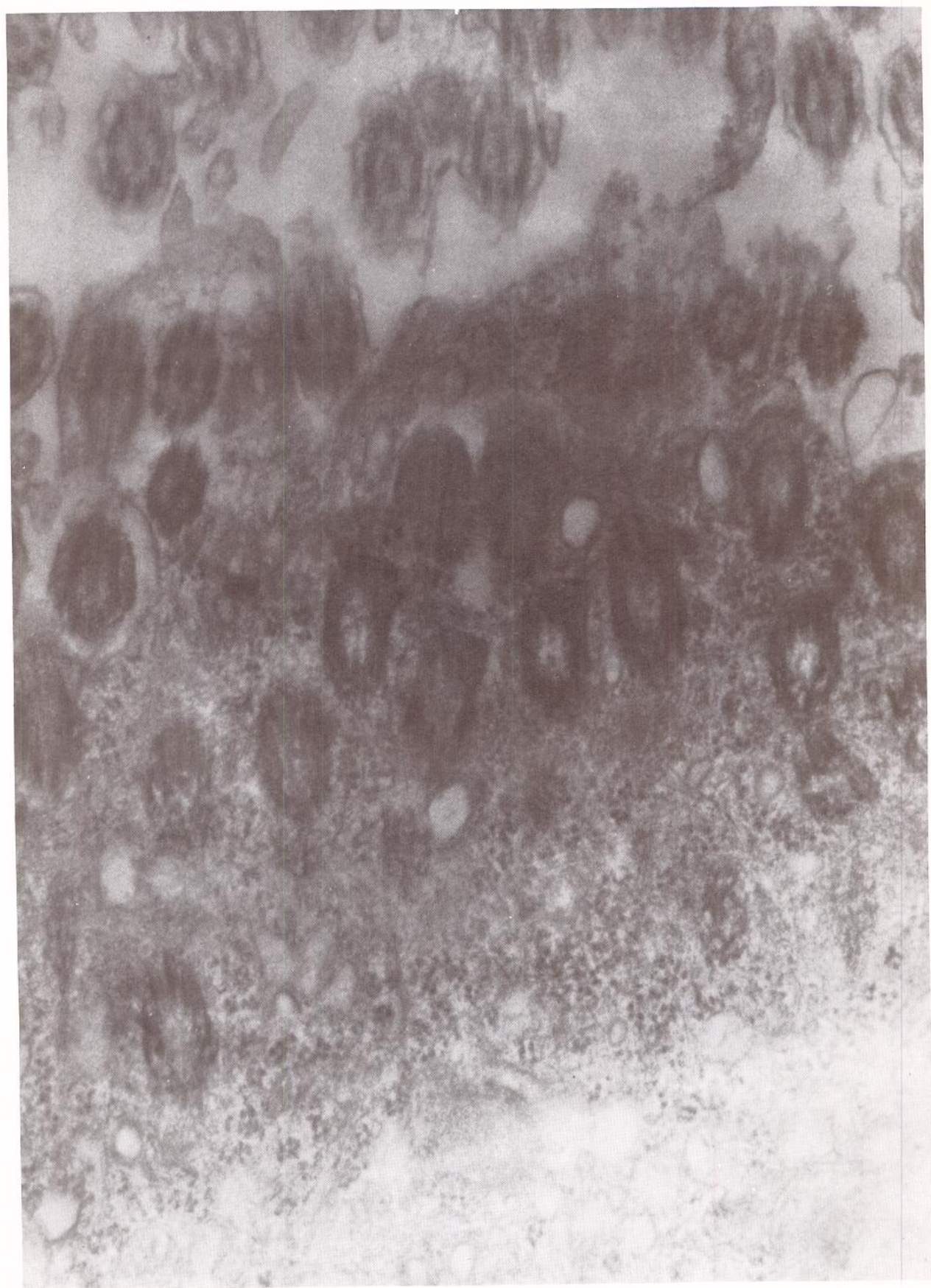


FIGURA N° 27  
CONTROLE N° 2 (ME 47/88, FOTO N° 4250) - APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL APROXIMADO ; OBSERVAR A PRESENÇA DE VÁRIOS PÉS BASAIS, ALGUNS COM ORIENTAÇÃO DISCORDANTE ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



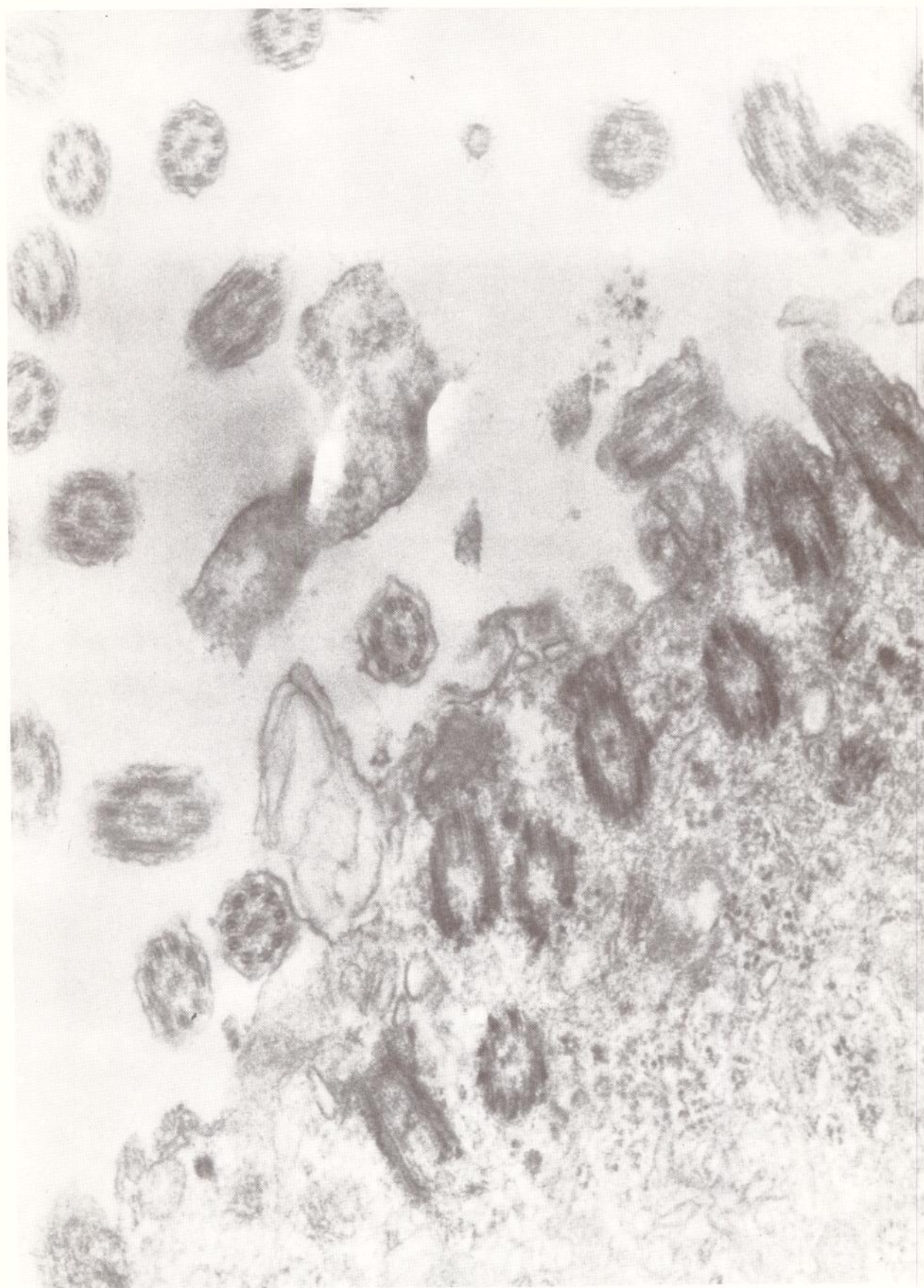


FIGURA N° 28  
CONTROLE N° 2 (ME 47388, FOTO N° 4261) - APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGI-  
TUDINAL APROXIMADO ; OBSERVAR A PRESENÇA DE GRÂNULOS NO INTERIOR D  
CORPÚSCULO BASAL E OS ESBOÇOS DE PÉS BASAIS; AUMENTO FINAL: 60.000  
VEZES.

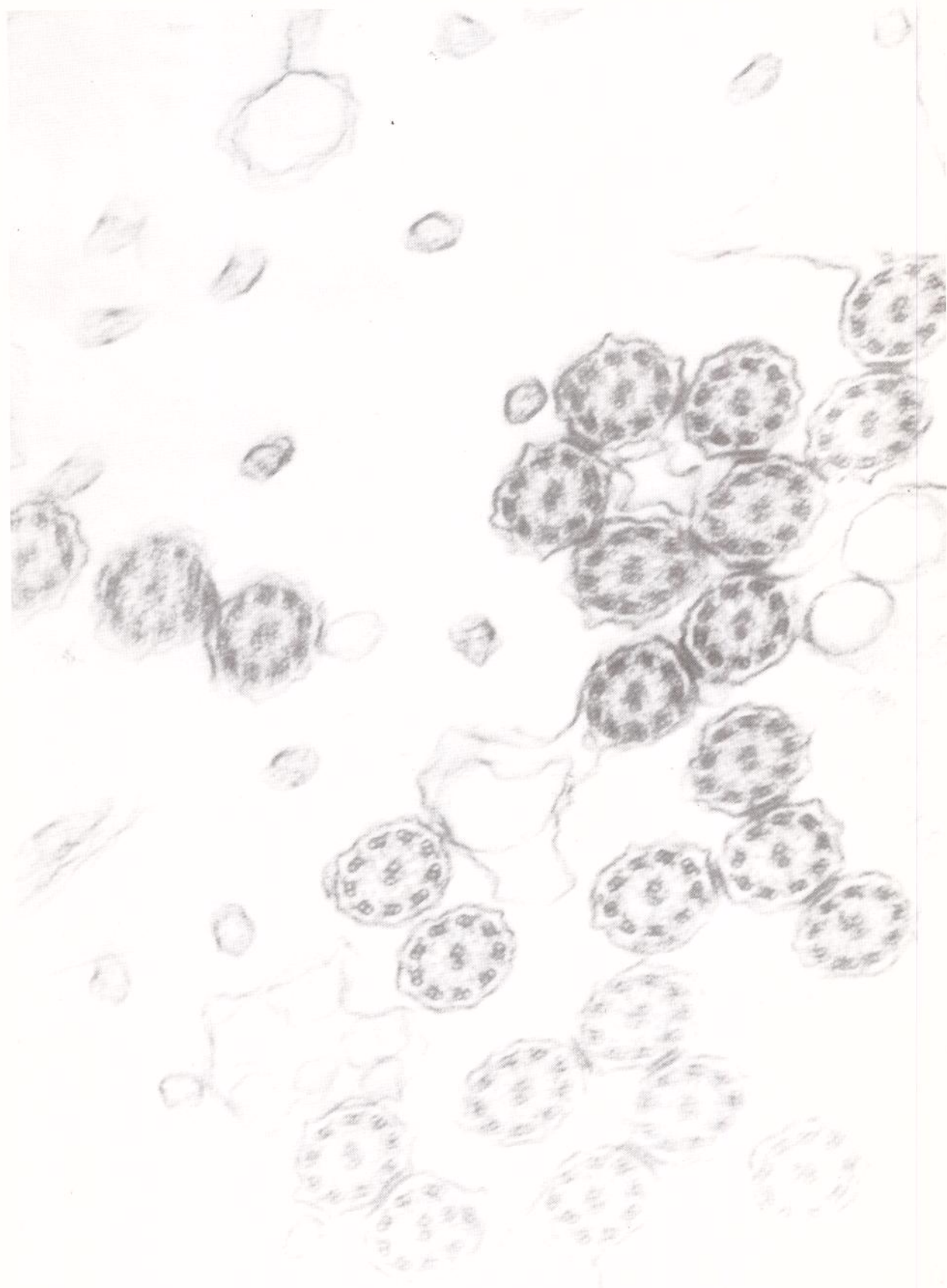


FIGURA Nº 29  
CONTROLE Nº 3 (ME 52/88, FOTO Nº 4373) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
MOSTRANDO ULTRAESTRUTURA DENTRO DOS PADRÕES NORMAIS; AUMENTO FINAL:  
100.000 VEZES.



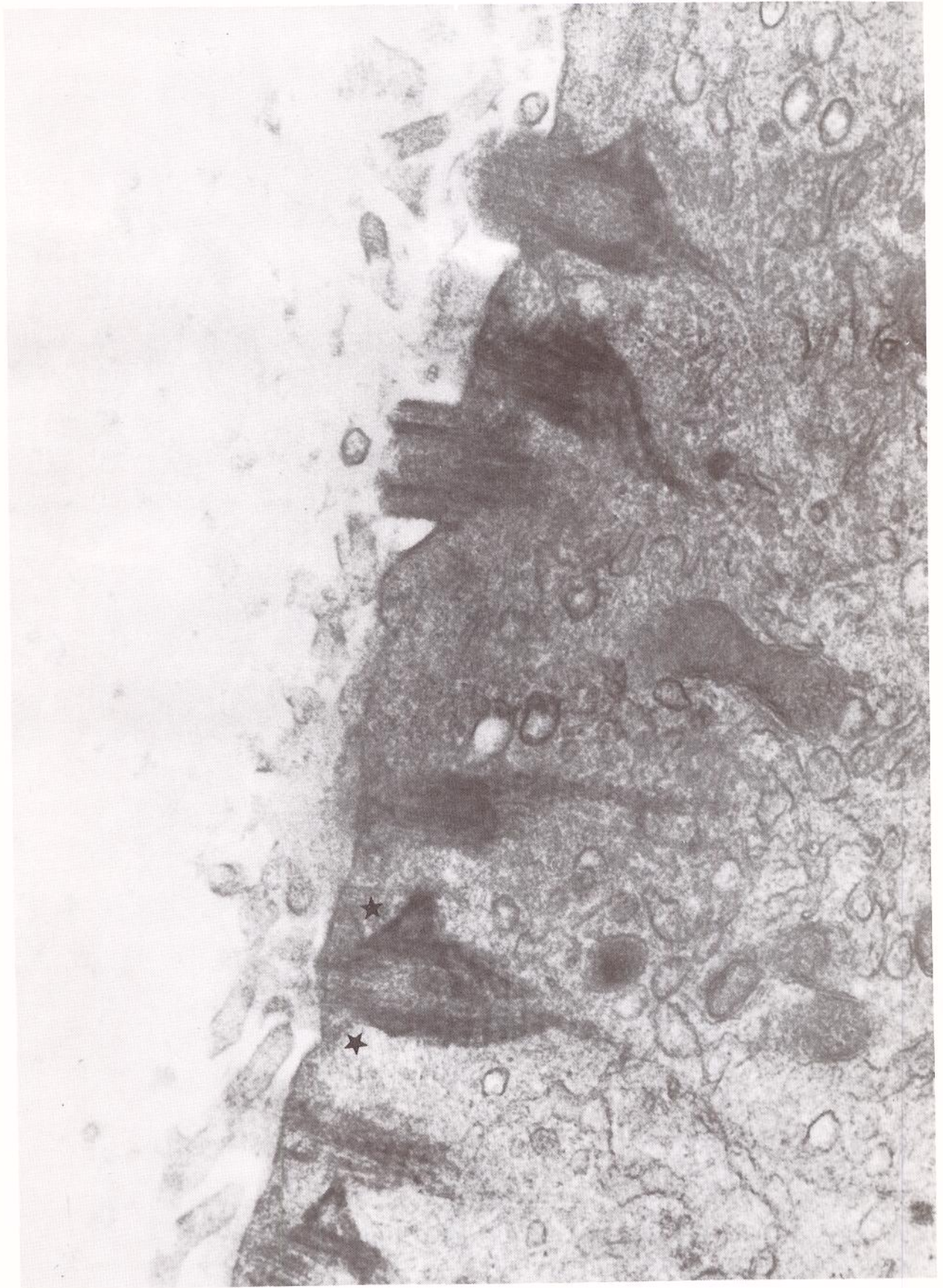


FIGURA N° 30  
CONTROLE N° 3 (ME 52/88, FOTO N° 4351) - APARELHOS BASAIS DE CONFORMAÇÃO NORMAL; NOTAR AS ESTRUTURAS FIBRILARES QUE UNEM A ZONA DE TRANSIÇÃO ENTRE O APARELHO BASAL E O AXONEMA À MEMBRANA CILIAR ★ ; AUMENTO FINAL 60.000 VEZES.



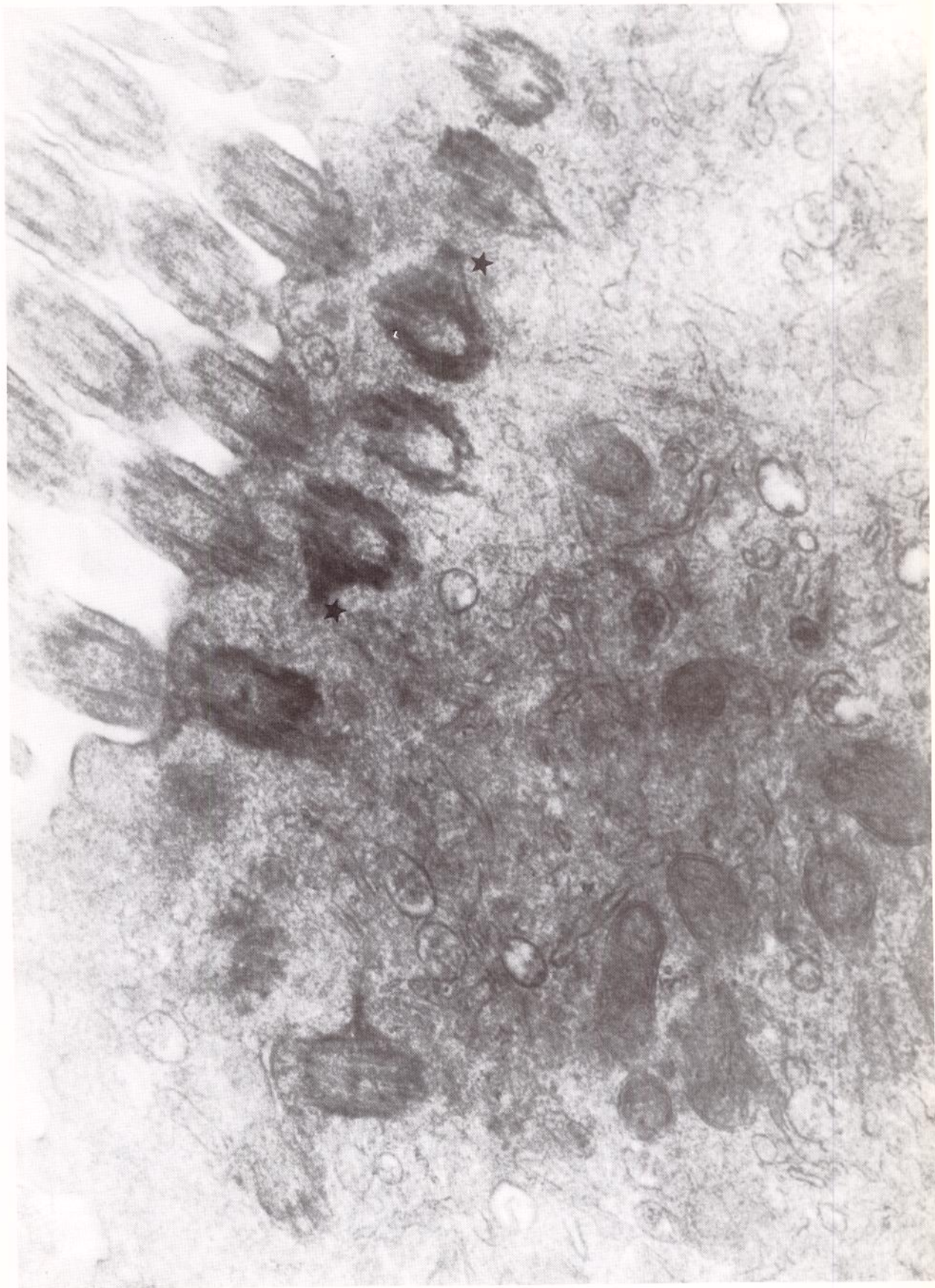


FIGURA N° 31  
CONTROLE N° 3 (ME 52/88, FOTO N° 4369) - APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL ; NOTAR ORIENTAÇÃO DISCORDANTE DOS PÉS BASAIS ★ E A PRESENÇA DE GRÃNULOS NO INTERIOR DO CORPÚSCULO BASAL ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



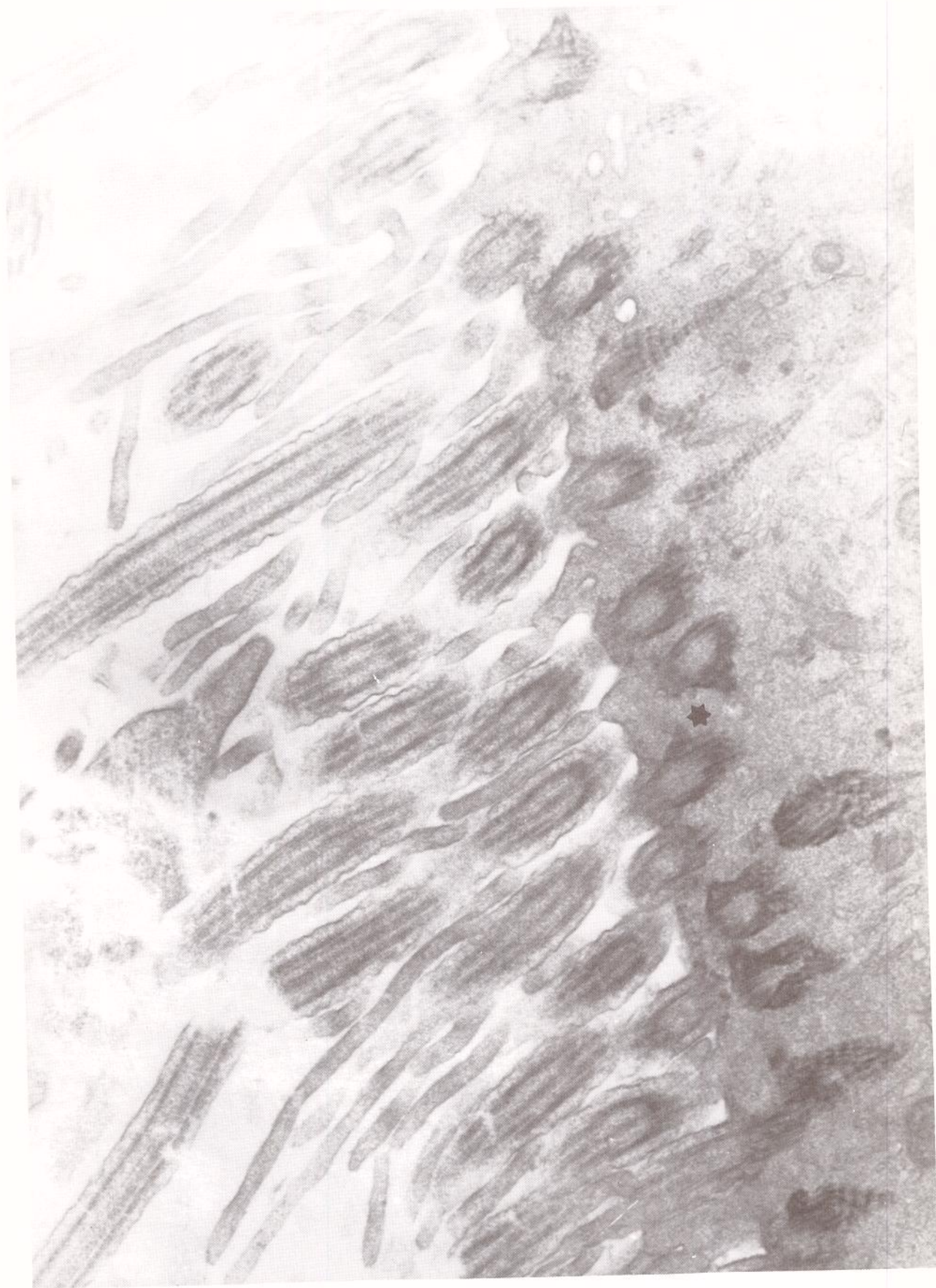


FIGURA N° 32  
CONTROLE N° 3 (ME 52/88, FOTO N° 4354) - APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL : NOTAR ORIENTAÇÃO DISCORDANTE DOS PÉS BASAIS★ : AUMENTO FINAL: 37.500 VEZES



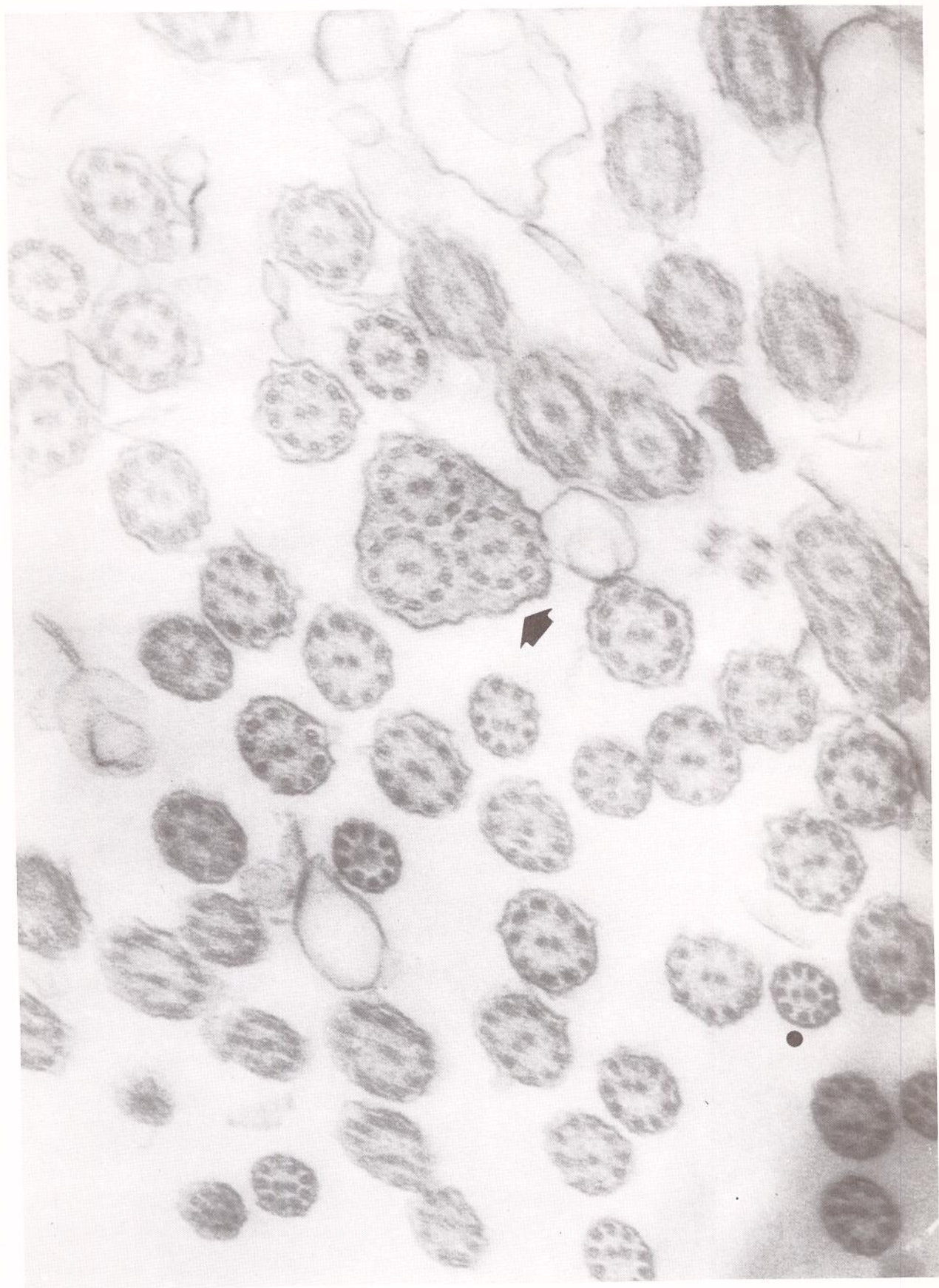




FIGURA Nº 33  
CONTROLE Nº 4 (ME 71/88, FOTO Nº 4478) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
DE ULTRAESTRUTURA DENTRO DOS PADRÕES NORMAIS; NOTAR A PRESENÇA DE CÍ-  
LIOS COMPOSTOS  E CORTES AO NÍVEL DO ÁPICE  NO MESMO CAMPO; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.





FIGURA N° 34  
CONTROLE N° 4 (ME 71/88, FOTO N° 4476) - APARELHOS BASAIS EM CORTE LONGITUDINAL; NOTAR A PRESENÇA DE PÉS BASAIS COM ORIENTAÇÃO DISCORDANTE  
● ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



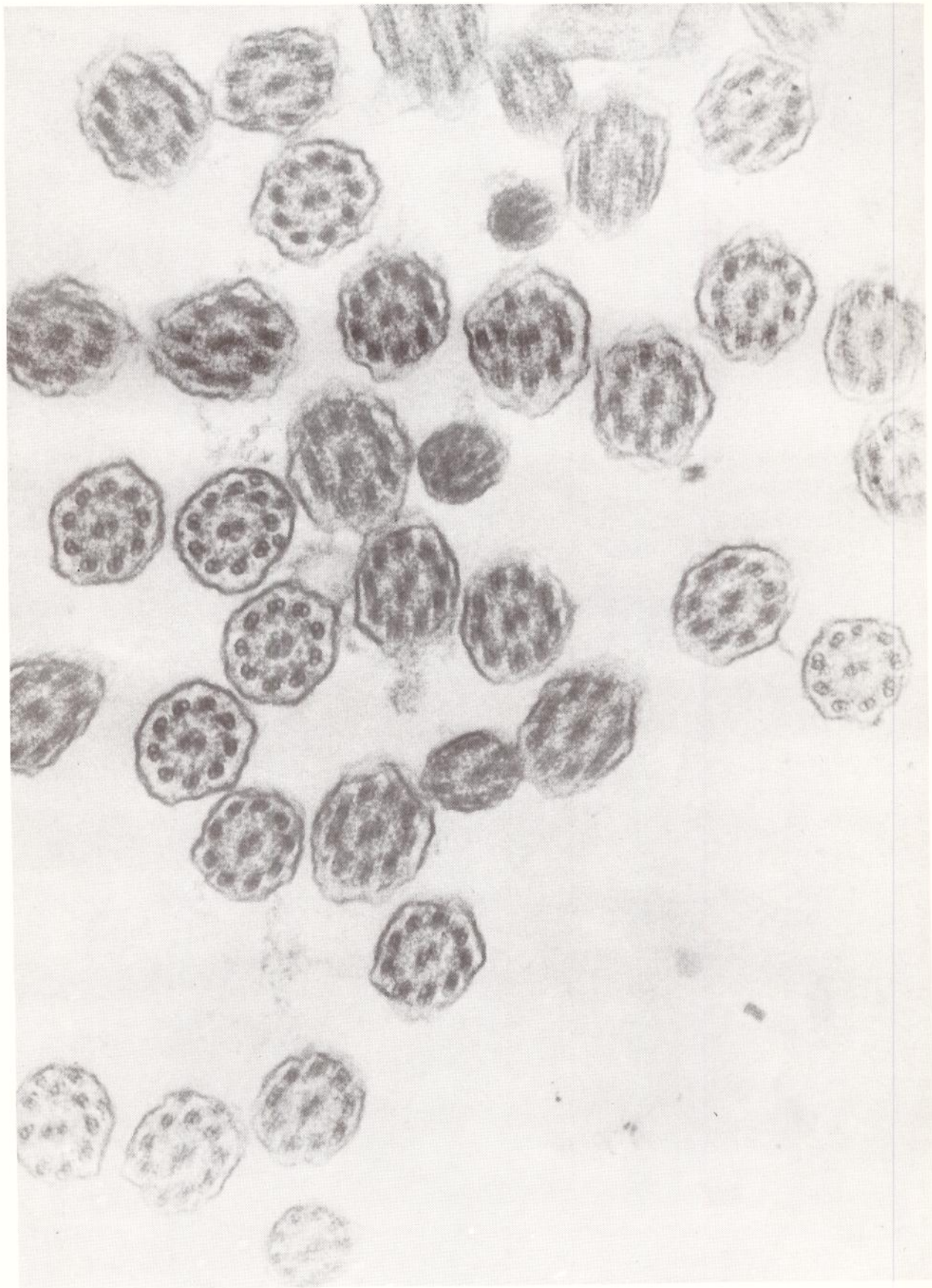


FIGURA N° 35  
PACIENTE N° 1 (ME 50/88, FOTO N° 4344) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
NOTAR DIFICULDADE DE VISUALIZAÇÃO DOS BRAÇOS EXTERNOS DE DINEÍNA  
BRAÇOS INTERNOS SÃO PERCEPTÍVEIS ; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



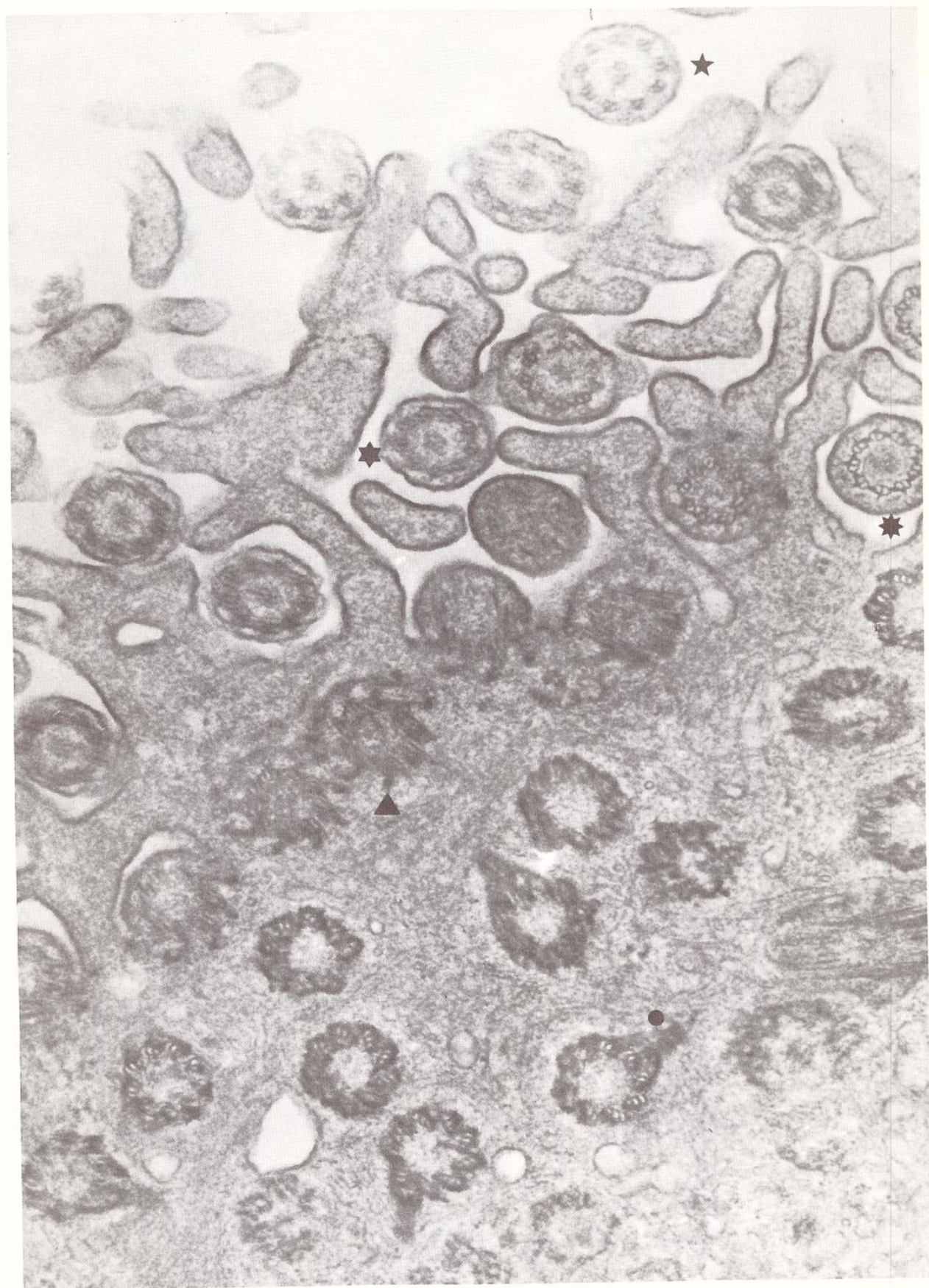


FIGURA N° 36

PACIENTE N° 1 (ME 50/88, FOTO N° 4291) - CÍLIOS EM CORTES TRANSVERSAIS A DIFERENTES ALTURAS: A) REGIÃO MÉDIA DO AXONEMA ★ ; B) REGIÃO PRÓXIMA À SUPERFÍCIE DA CÉLULA ★• ; C) ZONA DE TRANSIÇÃO, ONDE AINDA NÃO EXISTE O PAR DE MICROTÚBULOS CENTRAIS, PORÉM JÁ DESAPARECERAM OS SUBTÚBULOS C' ★•— ; D) ZONA DE TRANSIÇÃO, LOCAL DO TÉRMINO DOS SUBTÚBULOS C, MARCADO PELAS NOVE FAIXAS ELÉTRON-DENSAS QUE DELES PARTEM EM DIREÇÃO À MEMBRANA CELULAR ▲ ; E) REGIÃO DO APARELHO BASAL, ONDE SE NOTAM PÉS BASAIS, DE ORIENTAÇÃO DISCORDANTE EM MAIS DE 30° ● ; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.





FIGURA Nº 37  
PACIENTE Nº 1 (ME 50/88, FOTO Nº 4312) - CÍLIOS EM CORTE LONGITUDINAL,  
ONDE SÃO VISÍVEIS OS APARELHOS BASAIS, COM PÉS DE ORIENTAÇÃO DISCORDAN-  
TE ■ ; E A ZONA DE TRANSIÇÃO ◆ ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



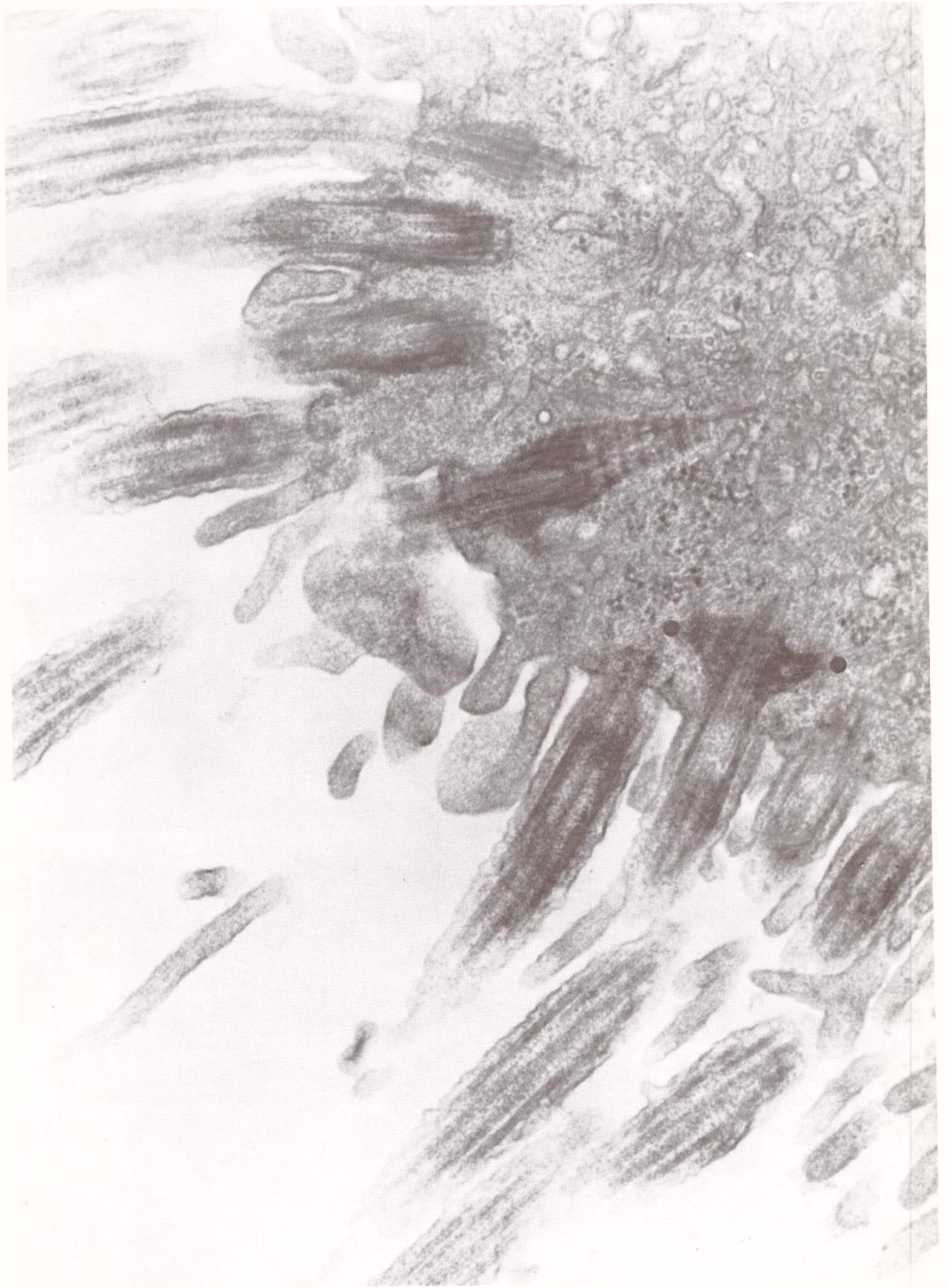


FIGURA N° 38  
PACIENTE N° 1 (ME 50/88, FOTO N° 4337) - PÉS BASAIS DUPLOS ● ; AUMENTO  
FINAL: 60.000 VEZES.



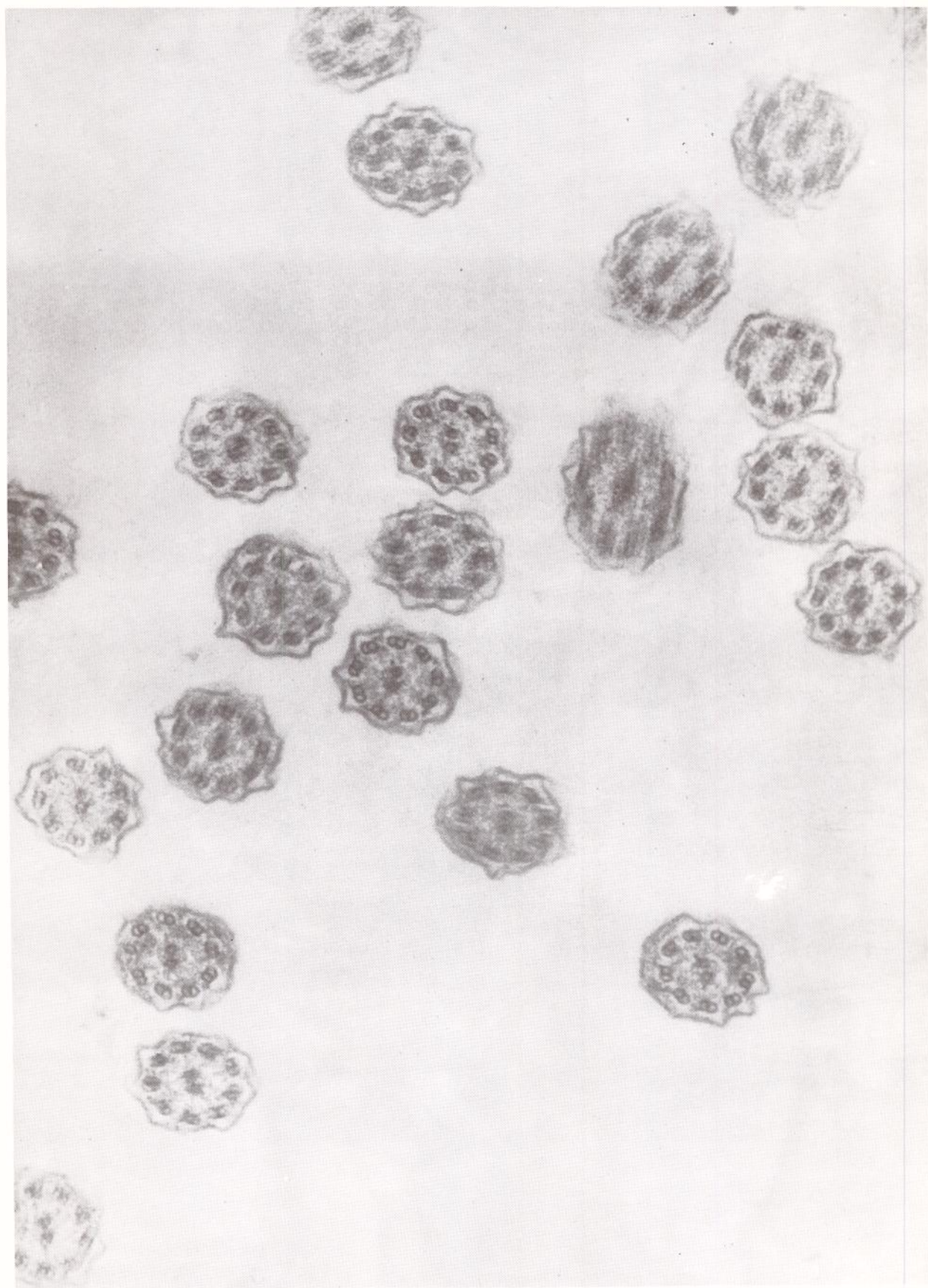


FIGURA N° 39  
PACIENTE N° 2 (ME 153/87, FOTO N° 3964) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL ,  
QUE APRESENTAM ULTRAESTRUTURA DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE; AUMEN-  
TO FINAL: 80.000 VEZES.



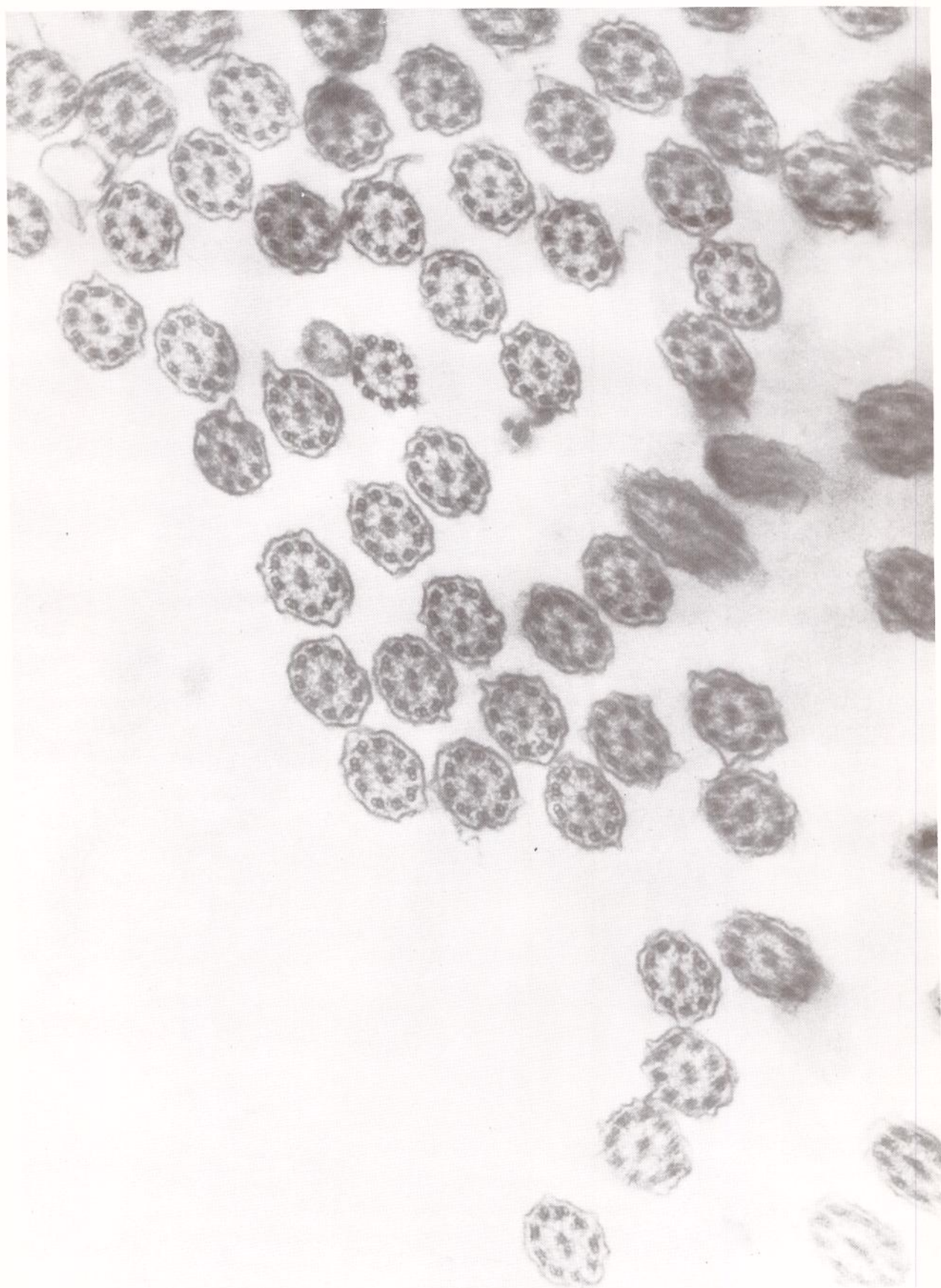


FIGURA N° 40  
PACIENTE N° 2 (ME 153/87, FOTO N° 3967) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
ONDE SE NOTAM MICROTÚBULOS CENTRAIS DE ORIENTAÇÃO CONCORDANTE, APESAR  
DE A ALTURA DO CORTE ESTAR PRÓXIMA AO ÁPICE; AUMENTO FINAL: 48.000 VE-  
ZES.



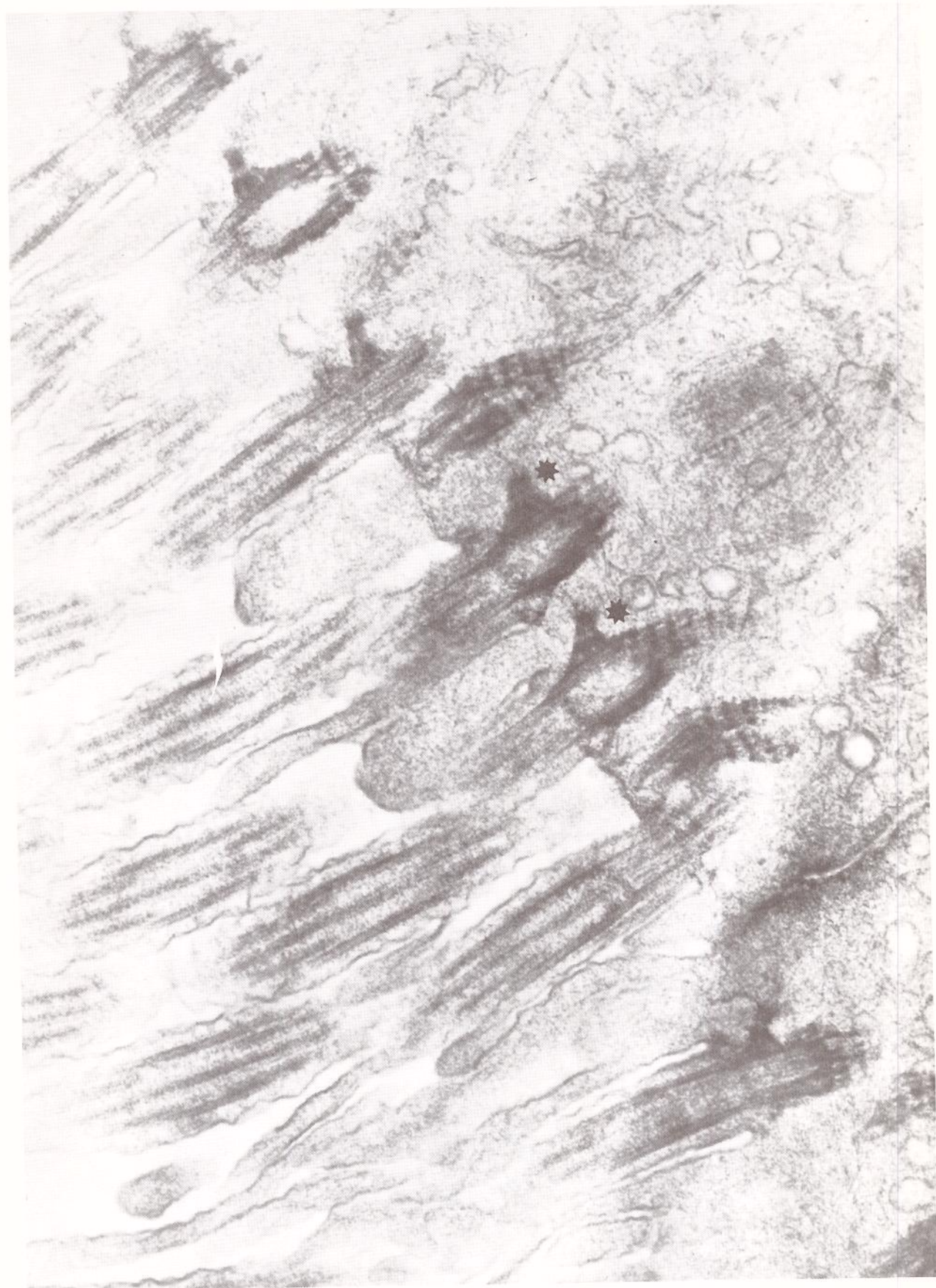


FIGURA N° 41  
PACIENTE N° 2 (ME 153/87, FOTO N° 3976) - PÉS BASAIS\* DE ORIENTAÇÃO  
CONCORDANTE; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



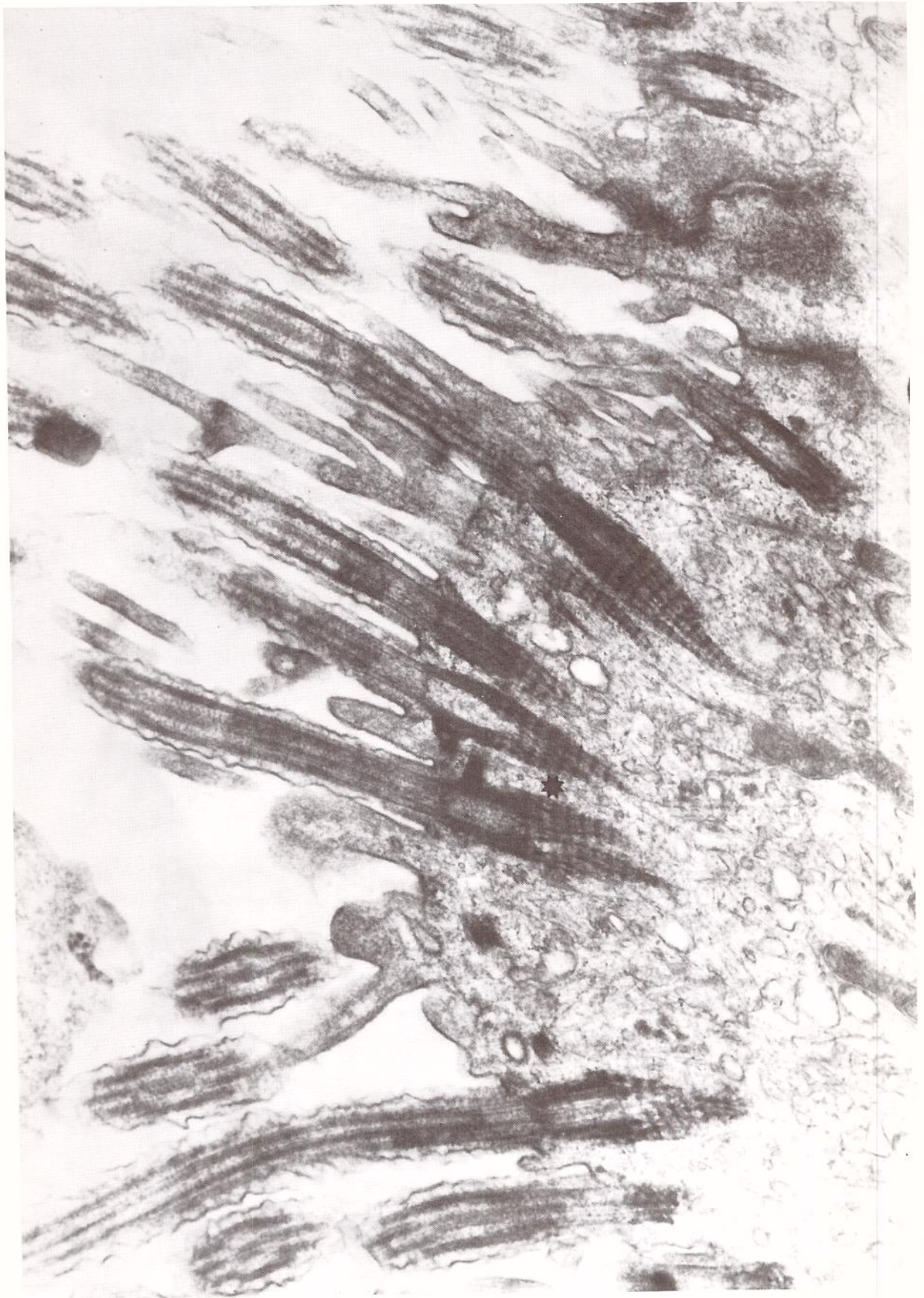


FIGURA N° 42  
PACIENTE N° 2 (ME 153/87, FOTO N° 3968) - PÉS BASAIS OPOSTOS \* ; AUMENTO FINAL: 37.500 VEZES.



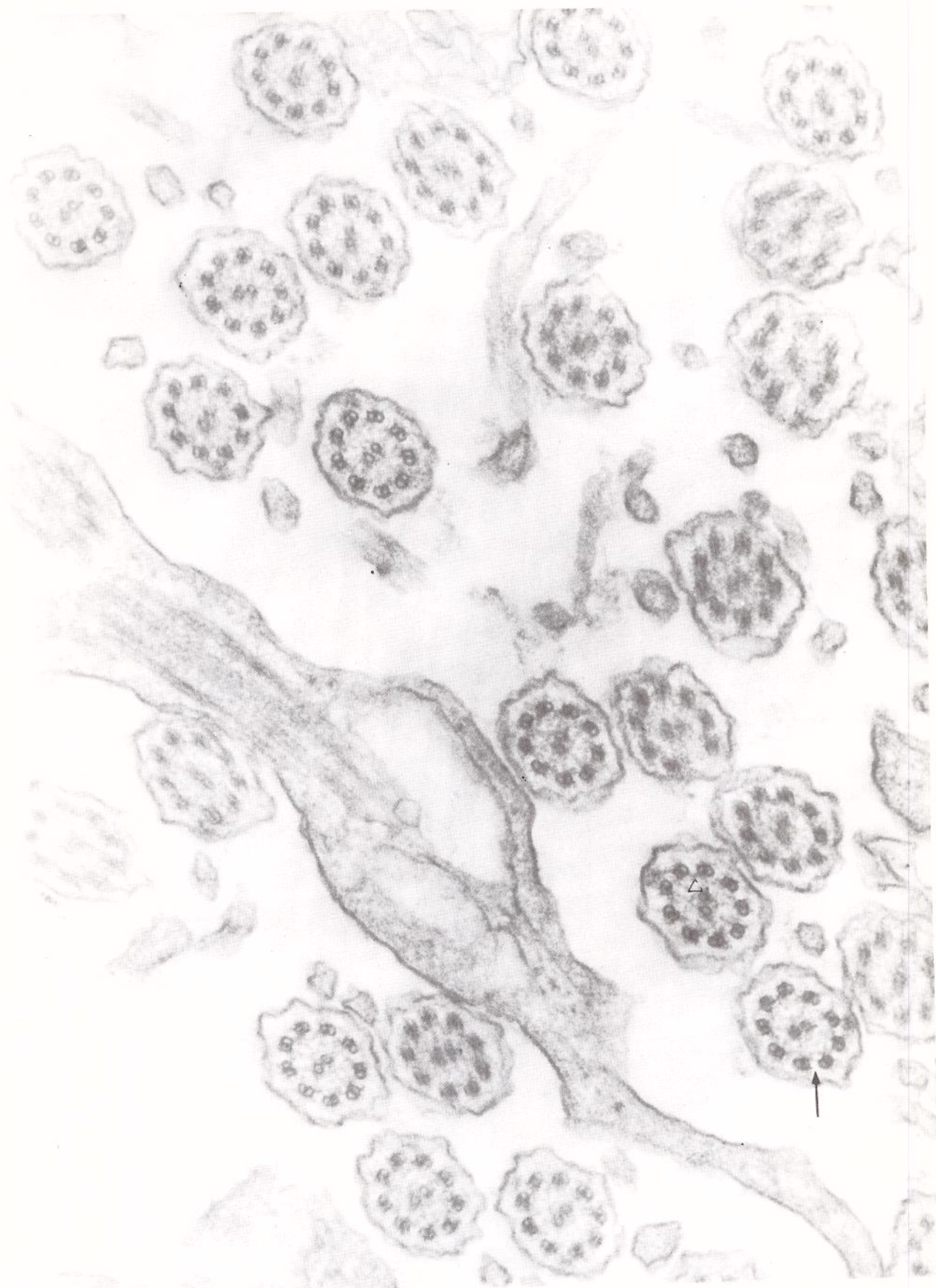


FIGURA N° 43  
PACIENTE N° 3 (ME 26/88, FOTO N° 4147) - CÍLIOS EM CORTES TRANSVERSAIS  
ONDE SE DETECTAM APENAS ESBOÇOS DE BRAÇOS EXTERNOS DE DINEÍNA → ; OS  
BRAÇOS INTERNOS SÃO IDENTIFICÁVEIS Δ ; AUMENTO FINAL: 100.000 VEZES.



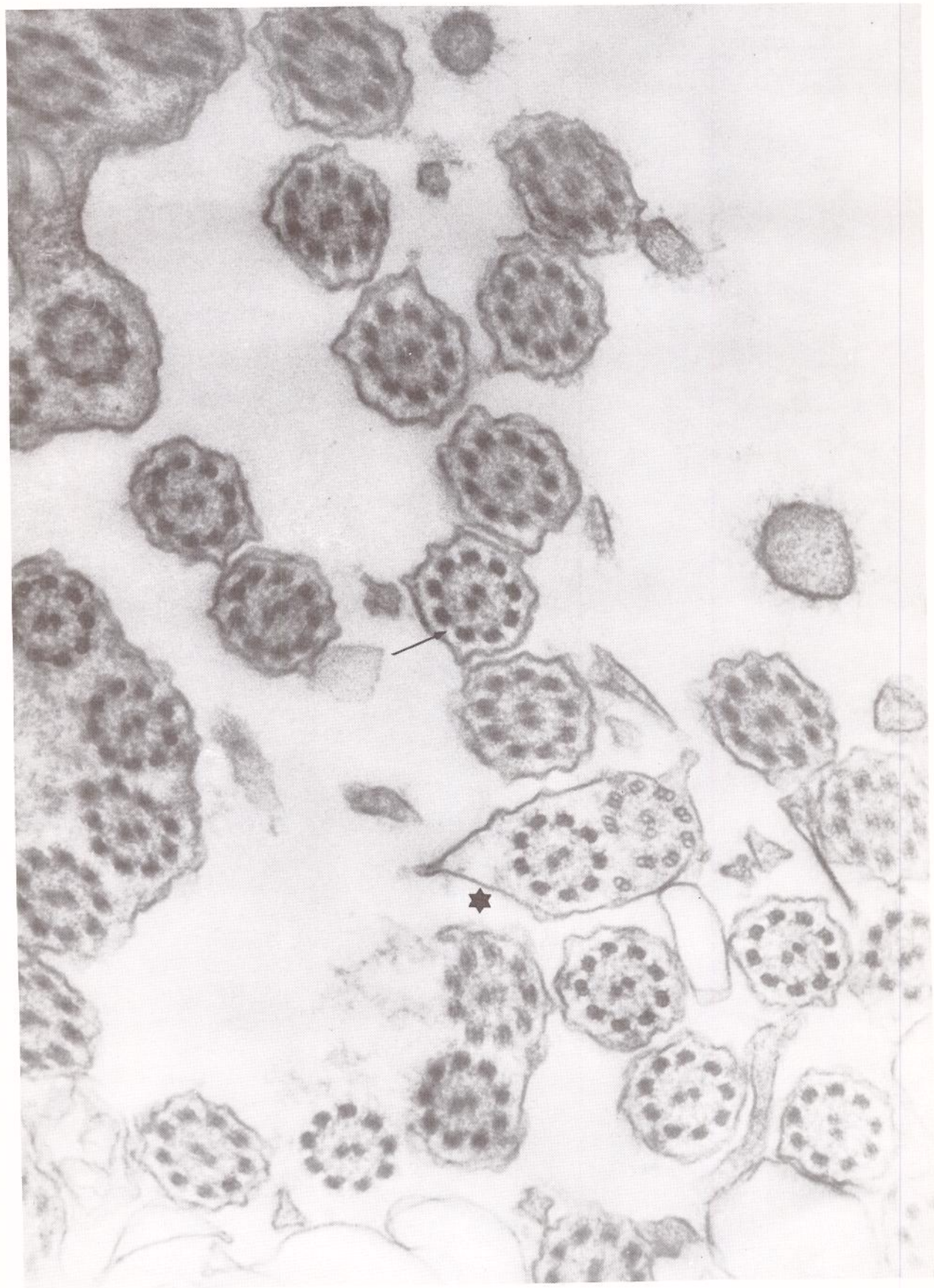


FIGURA N° 44  
PACIENTE N° 3 (ME 26/88, FOTO N° 4155) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL ON  
DE SE NOTAM TAMBÉM APENAS OS ESBOÇOS DE BRAÇOS EXTERNOS / , APARECEM  
AINDA NO CAMPO CÍLIOS COMPOSTOS ★ ; AUMENTO FINAL: 100.000 VEZES.



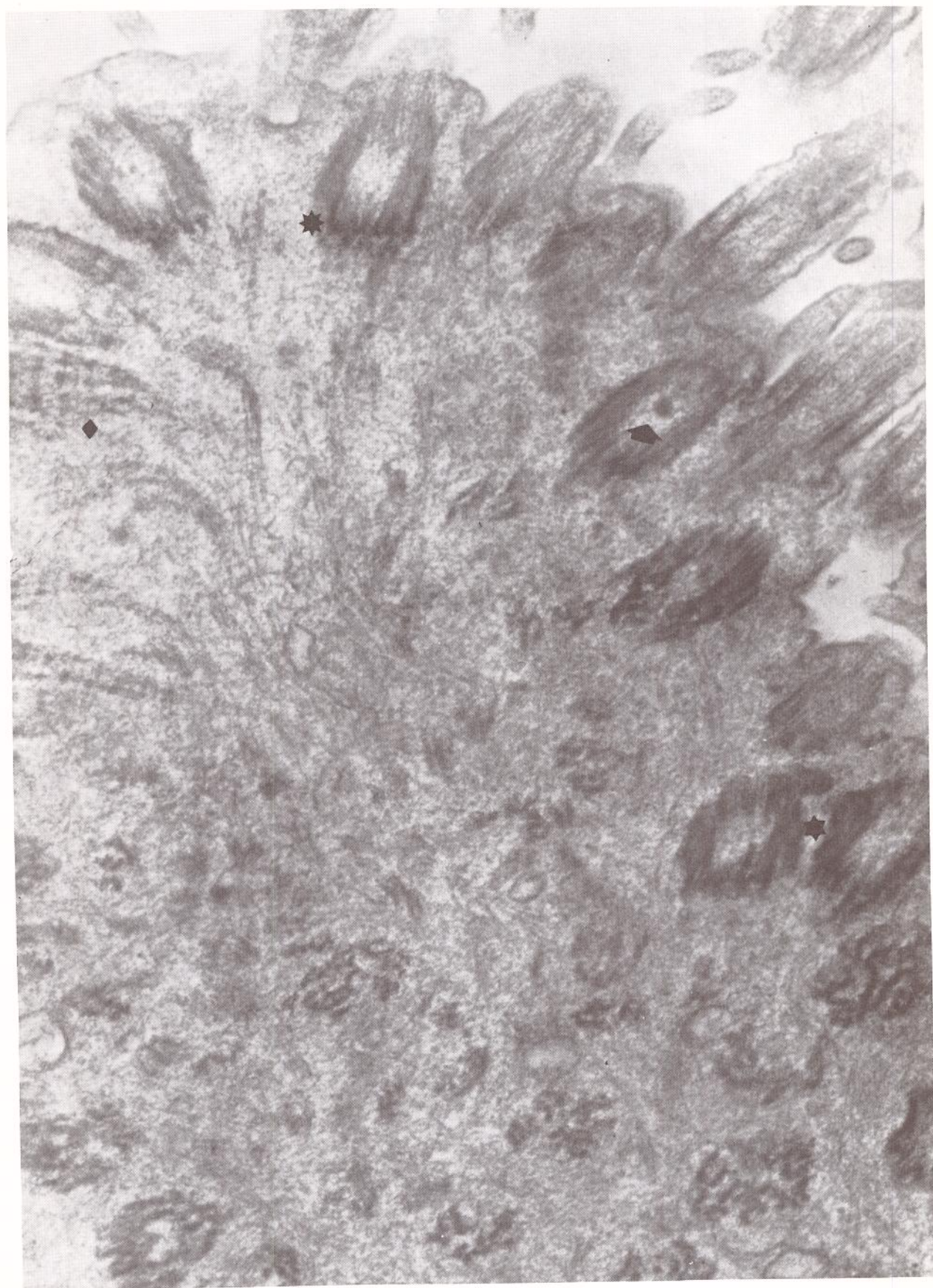


FIGURA N° 45  
PACIENTE N° 3 (ME 26/88, FOTO N° 4137) - SECÇÃO APROXIMADAMENTE LONGITUDINAL DE UMA PROJEÇÃO DA CÉLULA CILIADA ONDE SÃO VISÍVEIS VÁRIOS CORPÚSCULOS BASAIS \* , ALGUNS COM GRÂNULOS ELÉTRON-DENSOS NO SEU INTERIOR ▶ RAÍZES ◆ ; E PÉS BASAIS \* , COM ORIENTAÇÃO DISCORDANTE; AUMENTO FINAL 80.000 VEZES.



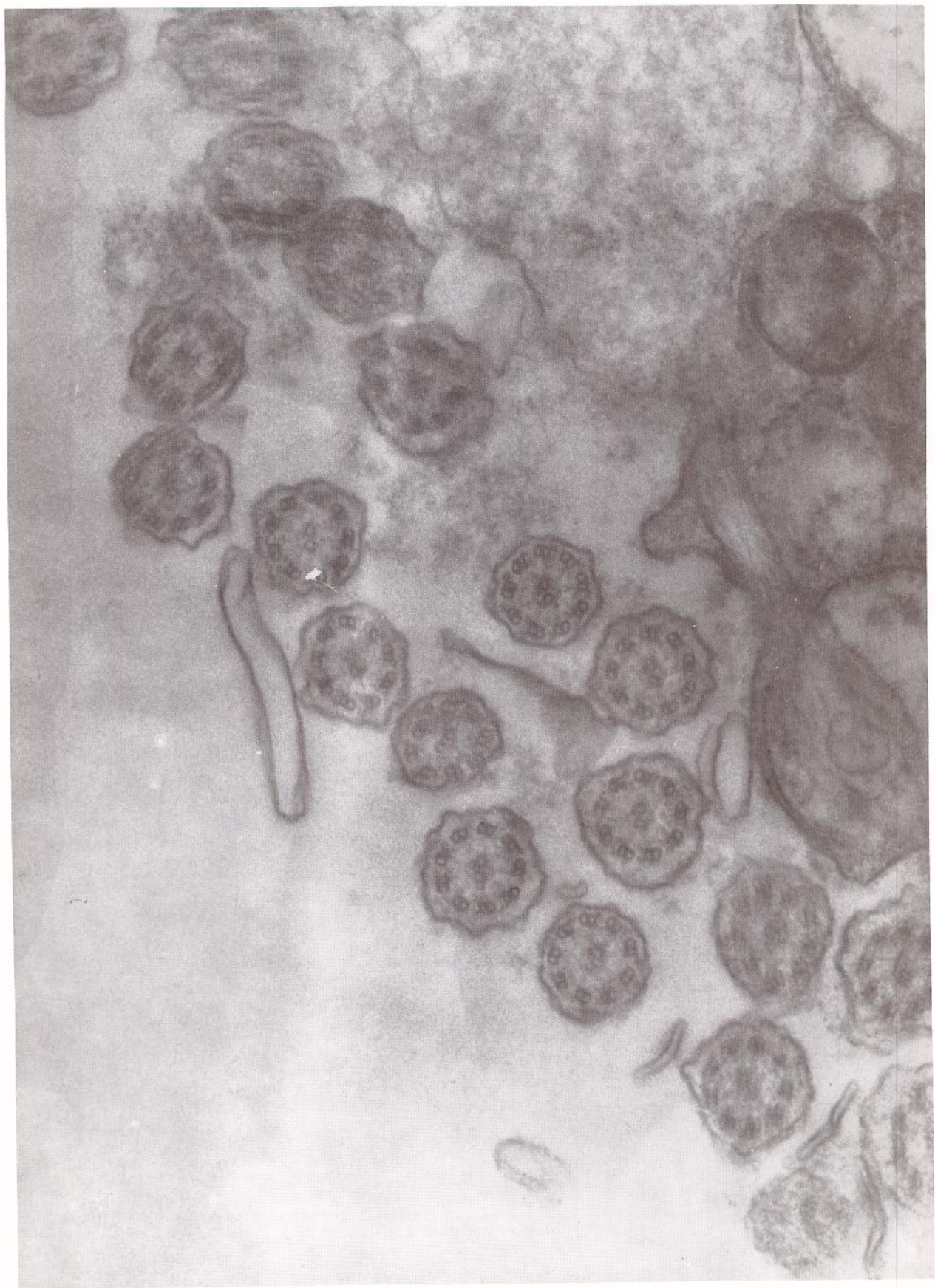


FIGURA N° 46  
PACIENTE N° 4 (ME 154/87, FOTO N° 4018) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL ,  
COM ULTRAESTRUTURA NORMAL; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



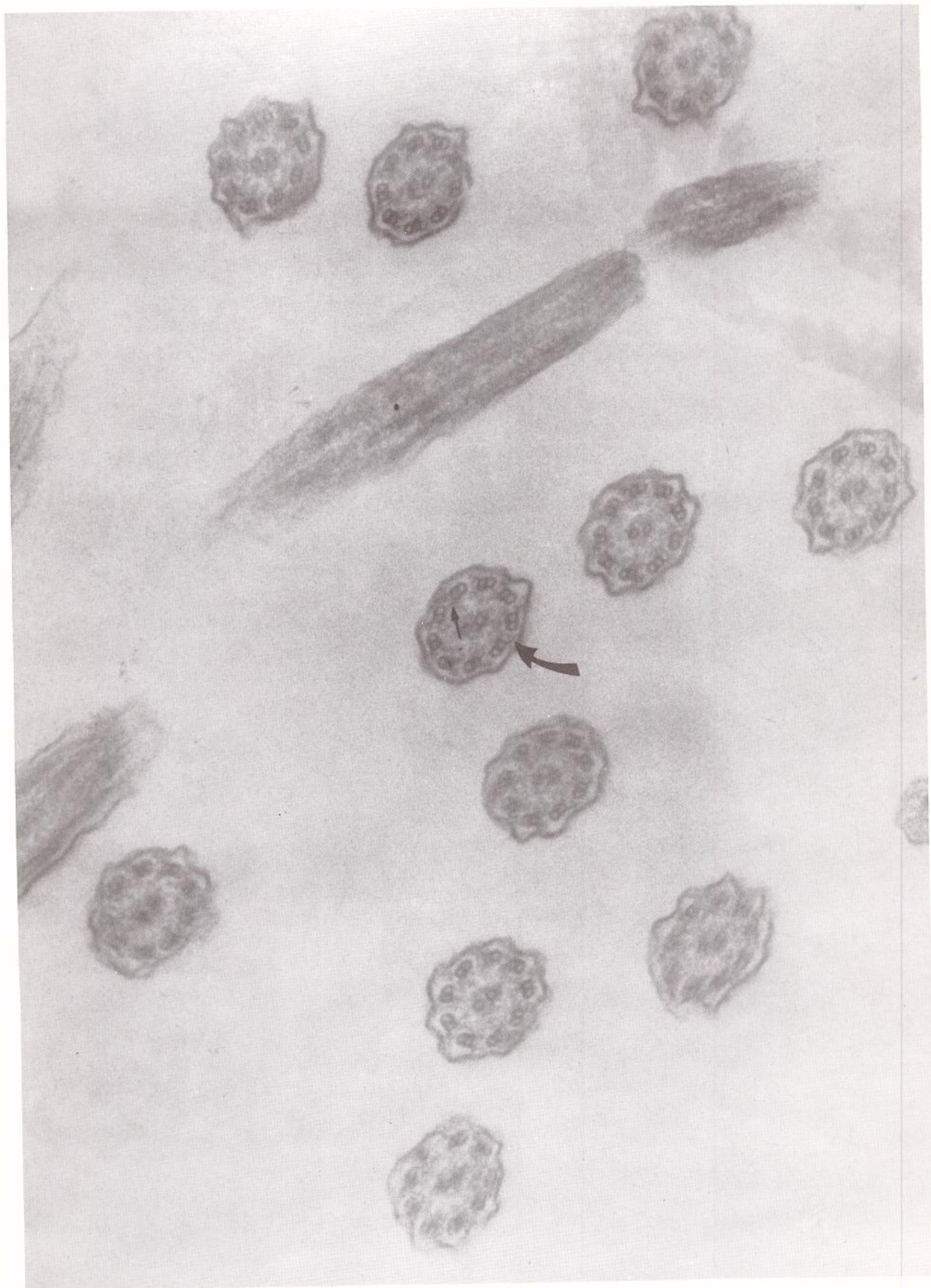


FIGURA N° 47  
PACIENTE N° 4 (ME 154/87, FOTO N° 4056) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
ONDE SÃO FACILMENTE IDENTIFICÁVEIS OS BRAÇOS EXTERNOS E INTERNOS  
DE DINEÍNA: AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.





FIGURA N° 48  
PACIENTE N° 4 (ME 154/87, FOTO N° 4060) - PÉS OPOSTOS ■ NOS APARELHOS  
BASAIS; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



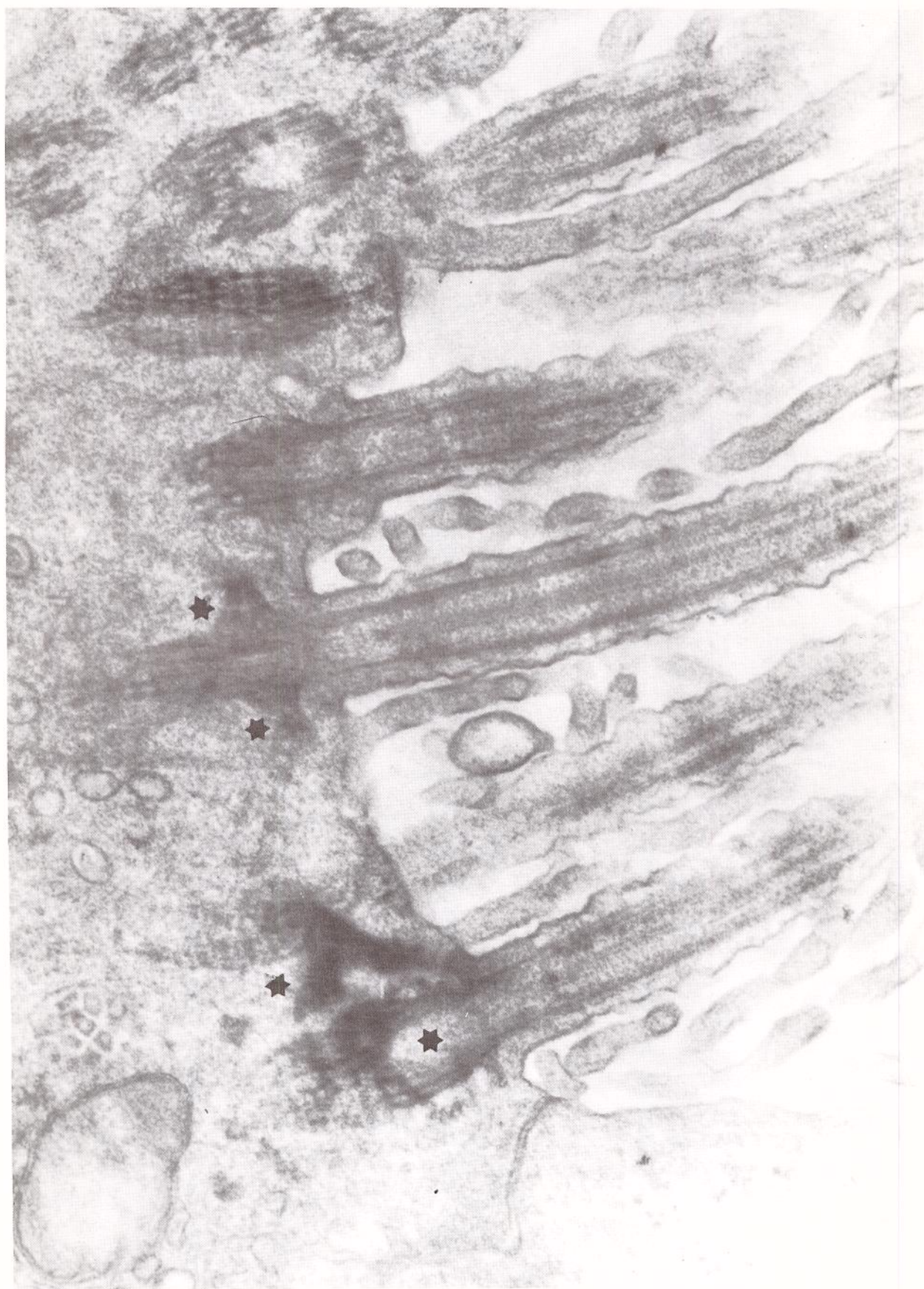


FIGURA Nº 49  
PACIENTE Nº 4 (ME 154/87, FOTO Nº 4036) - PÉS DUPLOS★ NOS APARELHOS  
BASAIS; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



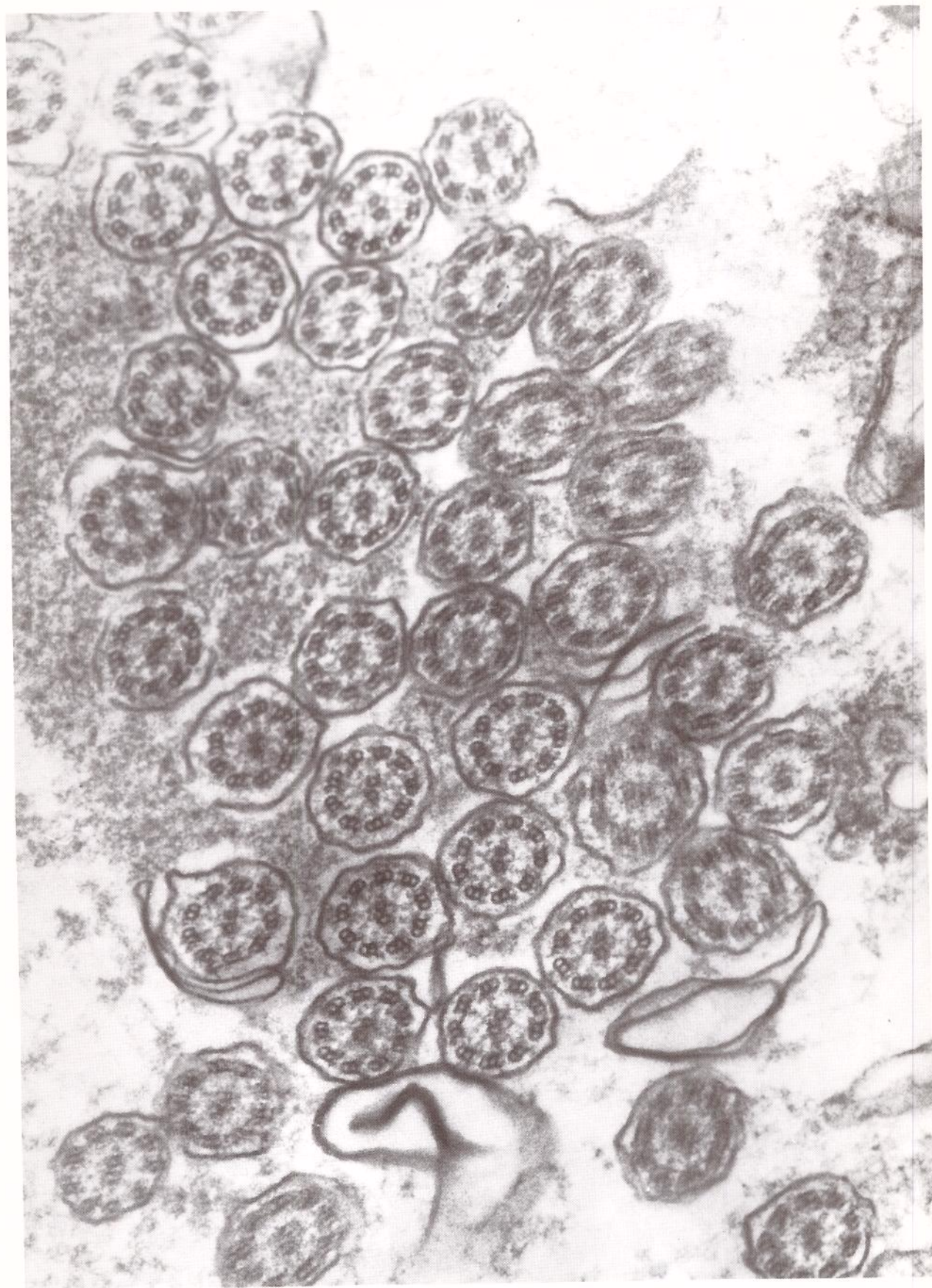


FIGURA N° 50  
PACIENTE N° 5 (ME 156/87, FOTO N° 3992) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
APRESENTANDO ULTRAESTRUTURA DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE; AUMENTO  
FINAL: 80.000 VEZES.



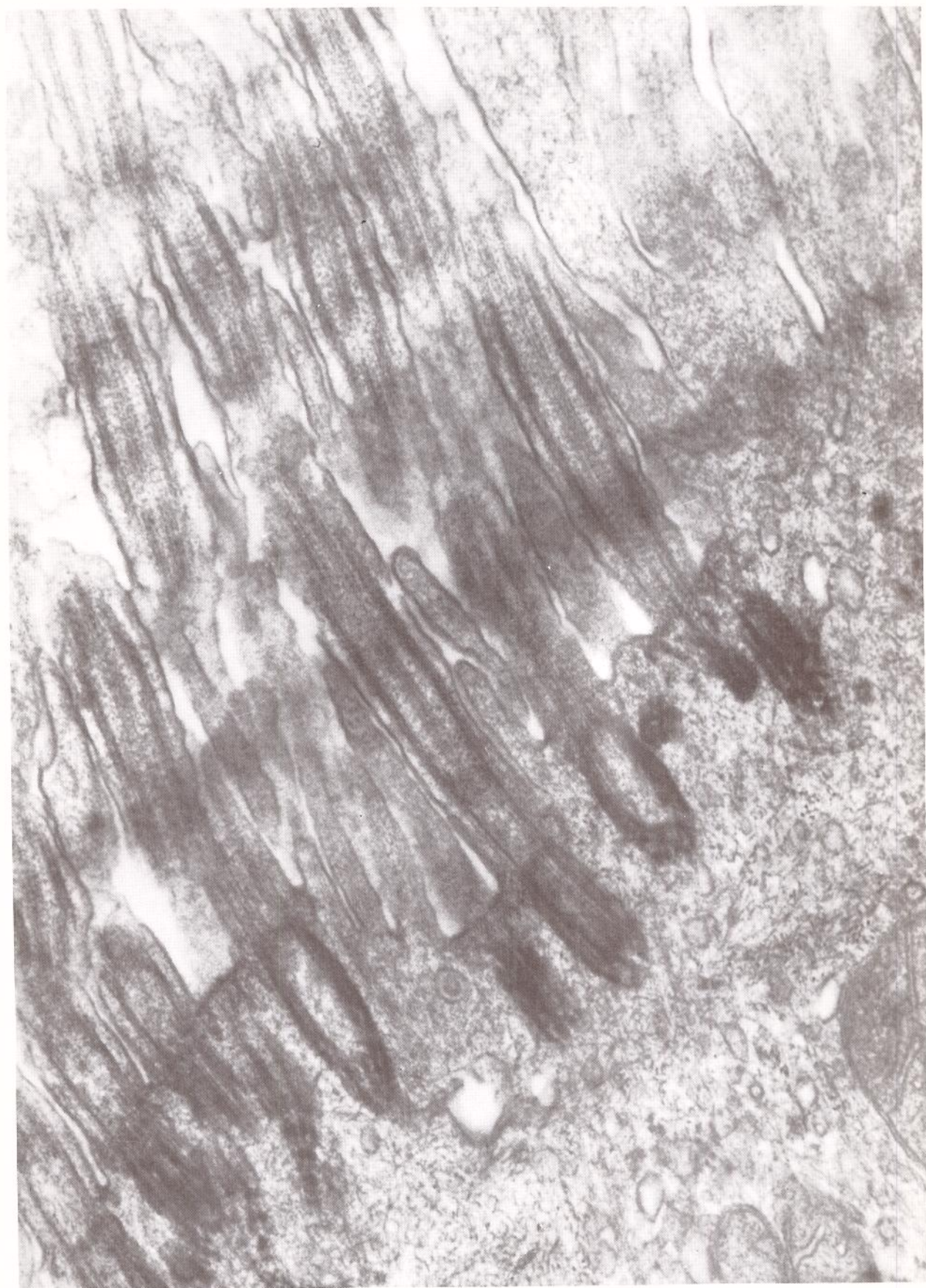


FIGURA N° 51  
PACIENTE N° 5 (ME 156/87, FOTO N° 3994) - CORPÚSCULOS BASAIS EM CORTE  
LONGITUDINAL ; AUMENTO FINAL:60,000 VEZES.



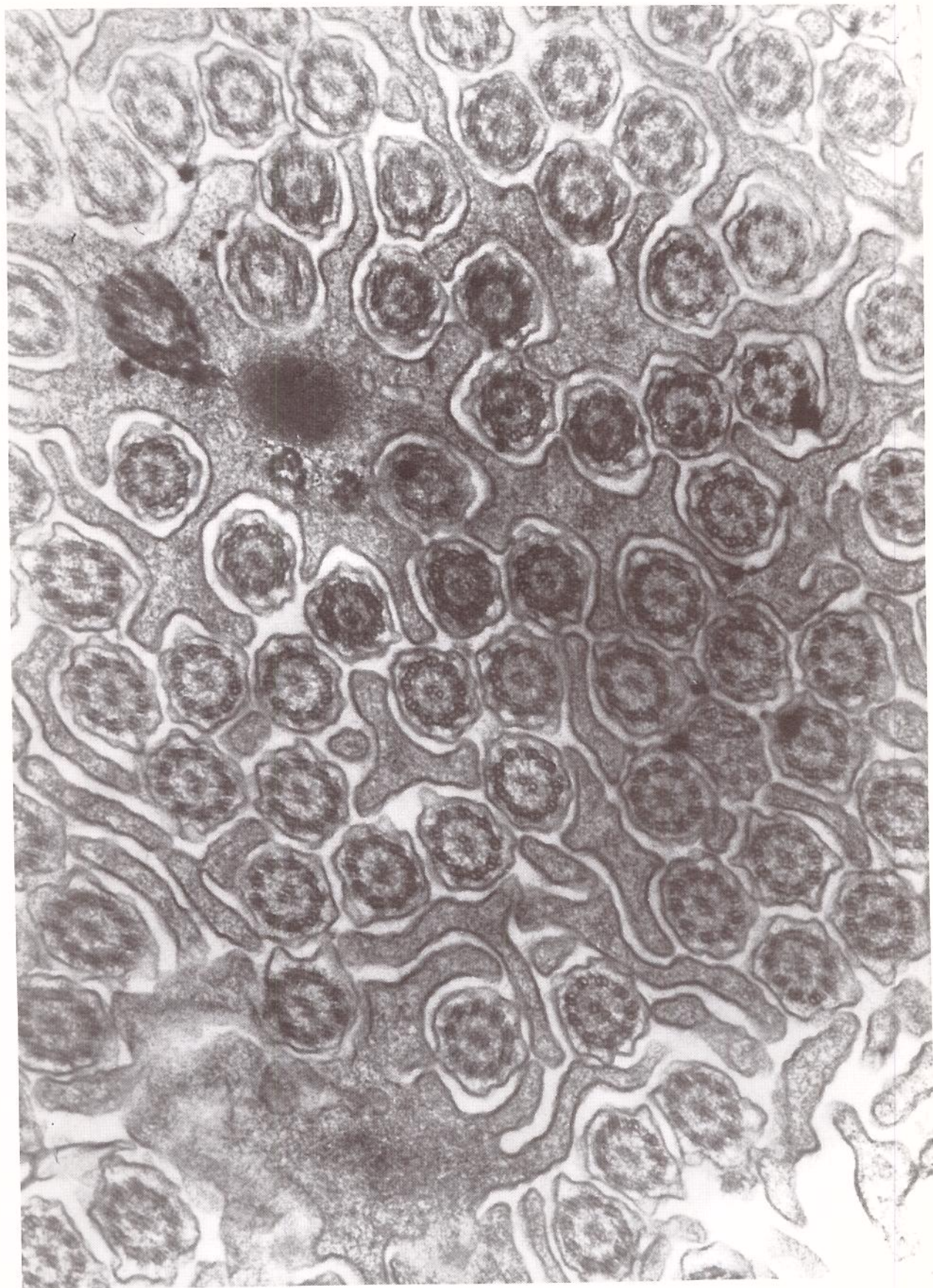


FIGURA N° 52  
PACIENTE N° 5 (ME 156/87, FOTO N° 3982) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
PRÓXIMO À SUPERFÍCIE DA CÉLULA; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



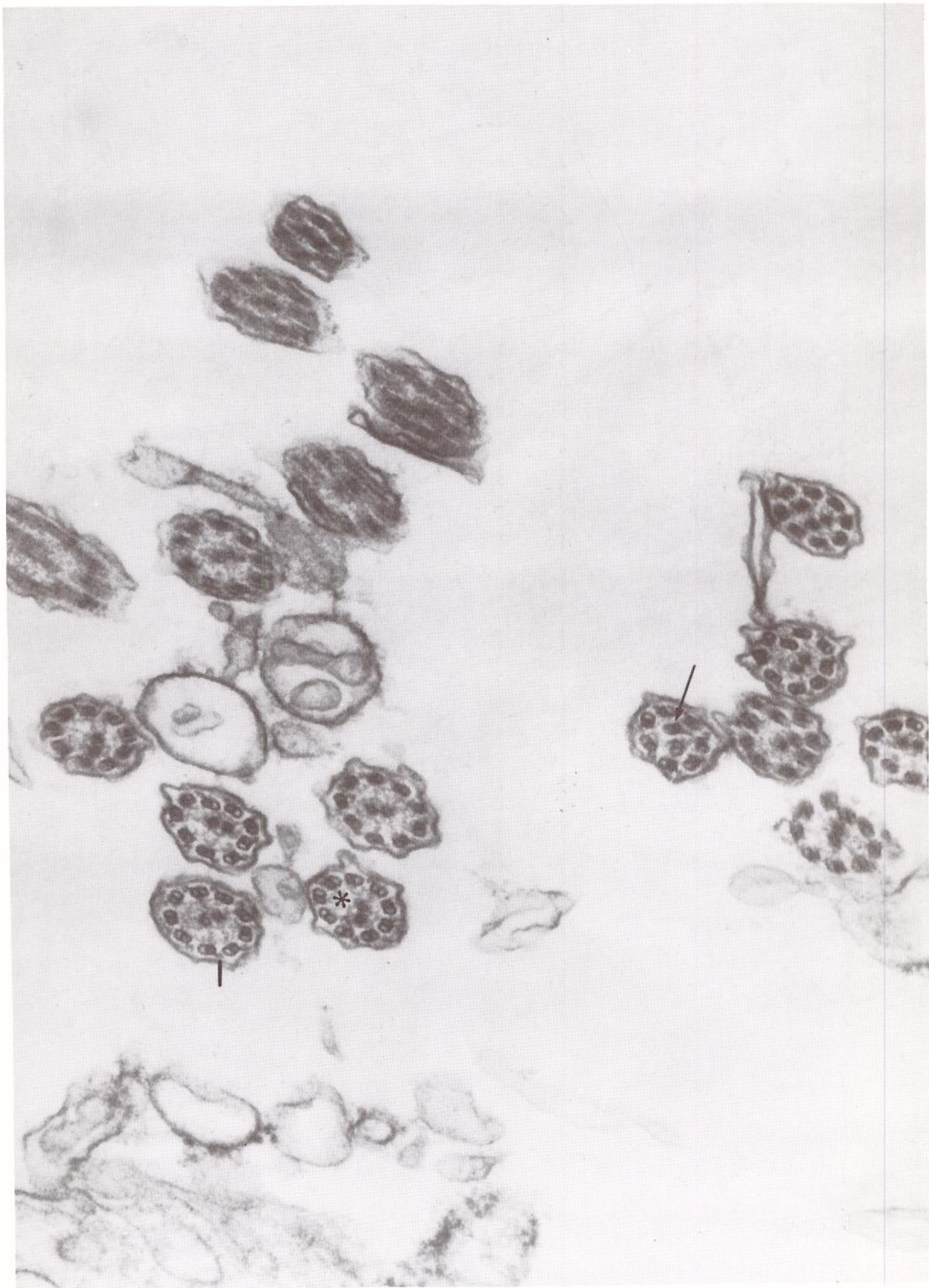


FIGURA N° 53  
PACIENTE N° 6 (ME 160/87, FOTO N° 3824) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL ,  
APRESENTANDO VÁRIAS ANOMALIAS ULTRAESTRUTURAIS: A) POSIÇÃO EXCÊNTRICA DO  
PAR DE MICROTÚBULOS CENTRAIS\* ; B) DESLOCAMENTO FREQUENTE DE UM PAR DE  
MICROTÚBULOS PERIFÉRICOS PARA O INTERIOR DO AXONEMA / ; C) DIFICULDADE  
DE VISUALIZAÇÃO DOS BRAÇOS INTERNOS DE DINEÍNA; OS BRAÇOS EXTERNOS SÃO  
FACILMENTE IDENTIFICÁVEIS / AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



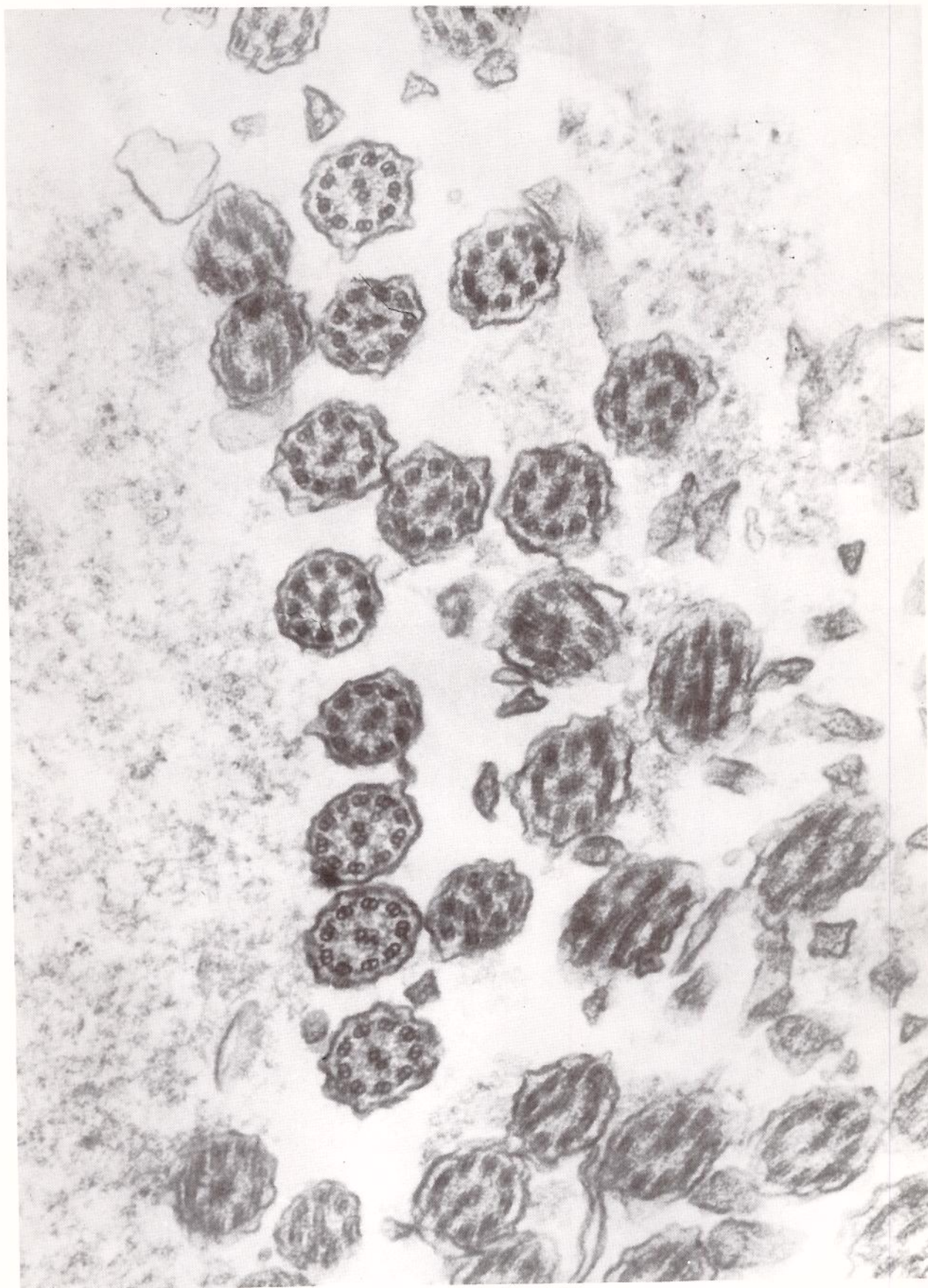


FIGURA N° 54  
PACIENTE N° 6 (ME 160/87, FOTO N° 3821) - CORTE TRANSVERSAL DO MESMO PA  
CIENTE, ONDE A DESORGANIZAÇÃO DO AXONEMA É MENOS IMPORTANTE; OS MICROTU  
BULOS CENTRAIS PORÉM, SÃO DISCRETAMENTE EXCÊNTRICOS E OS BRAÇOS IN-  
TERNOS DE DINEÍNA NÃO SÃO VISÍVEIS ; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



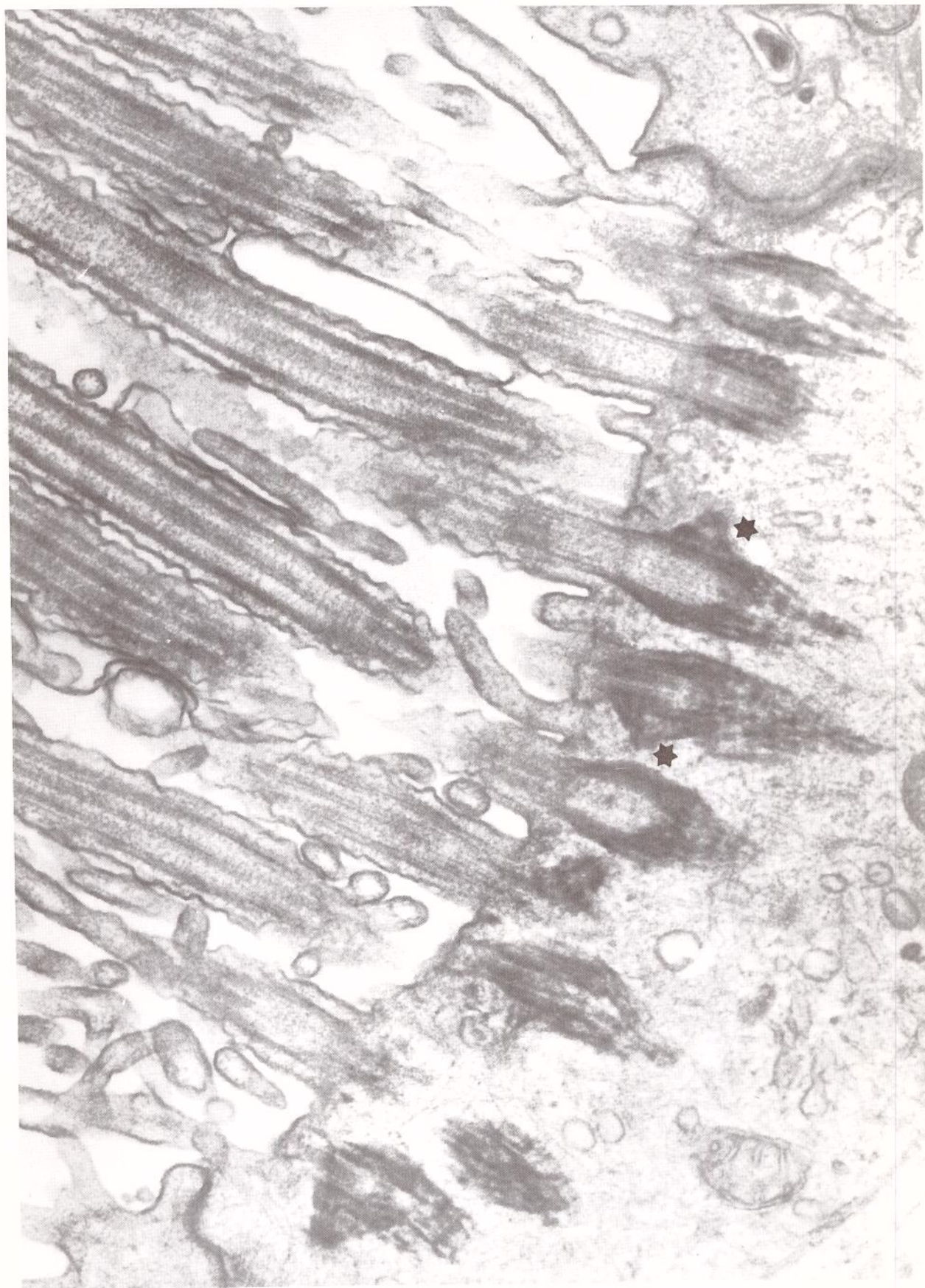


FIGURA N° 55  
PACIENTE N° 6 (ME 160/87, FOTO N° 3787) - PÉS BASAIS OPOSTOS ★ ; AUMEN  
TO FINAL: 64.000 VEZES.



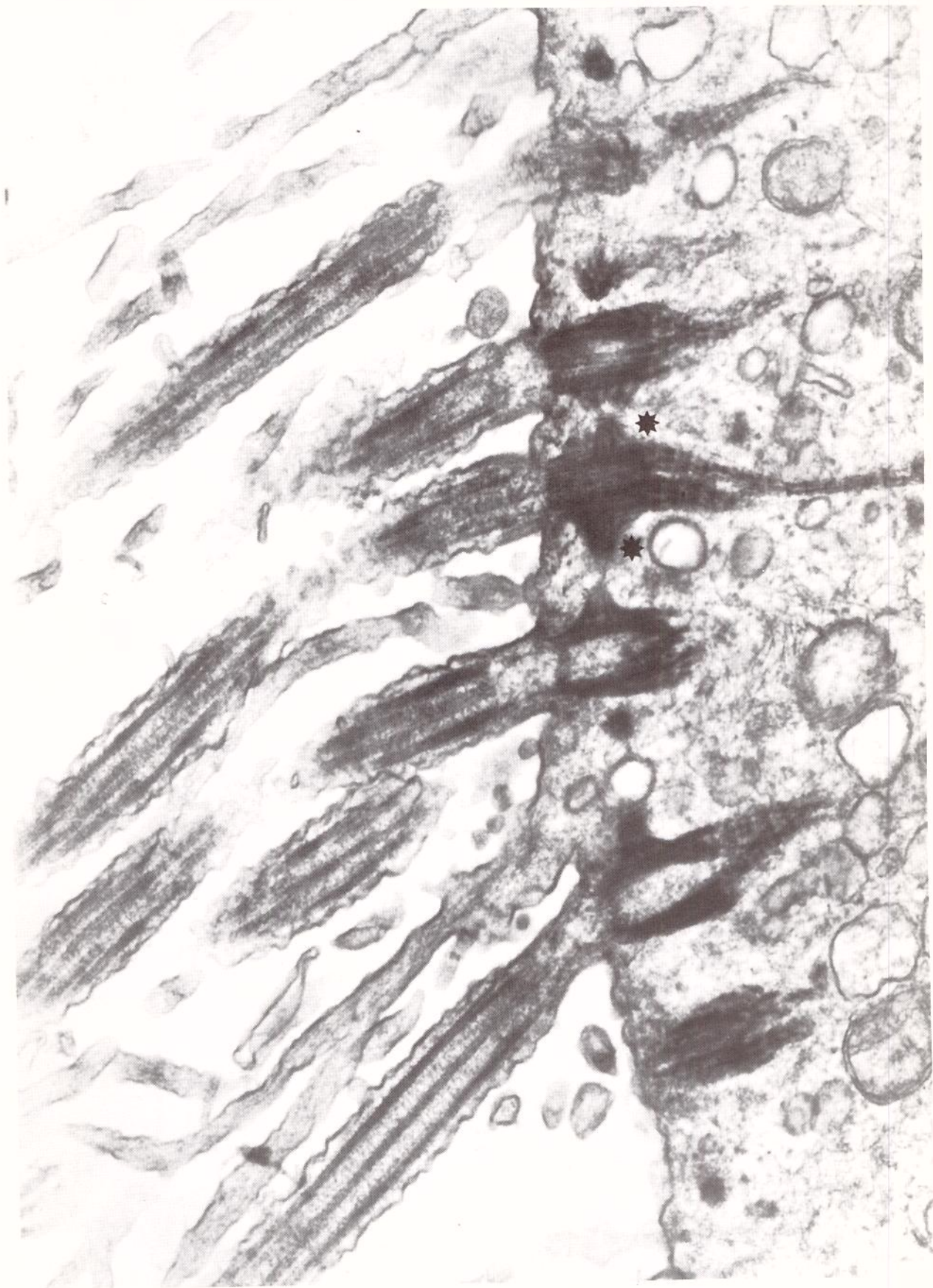


FIGURA N° 56  
PACIENTE N° 6 (ME 160/87, FOTO N° 3822) - PÉS BASAIS DUPLOS \* ; AUMEN  
TO FINAL: 60.000 VEZES.



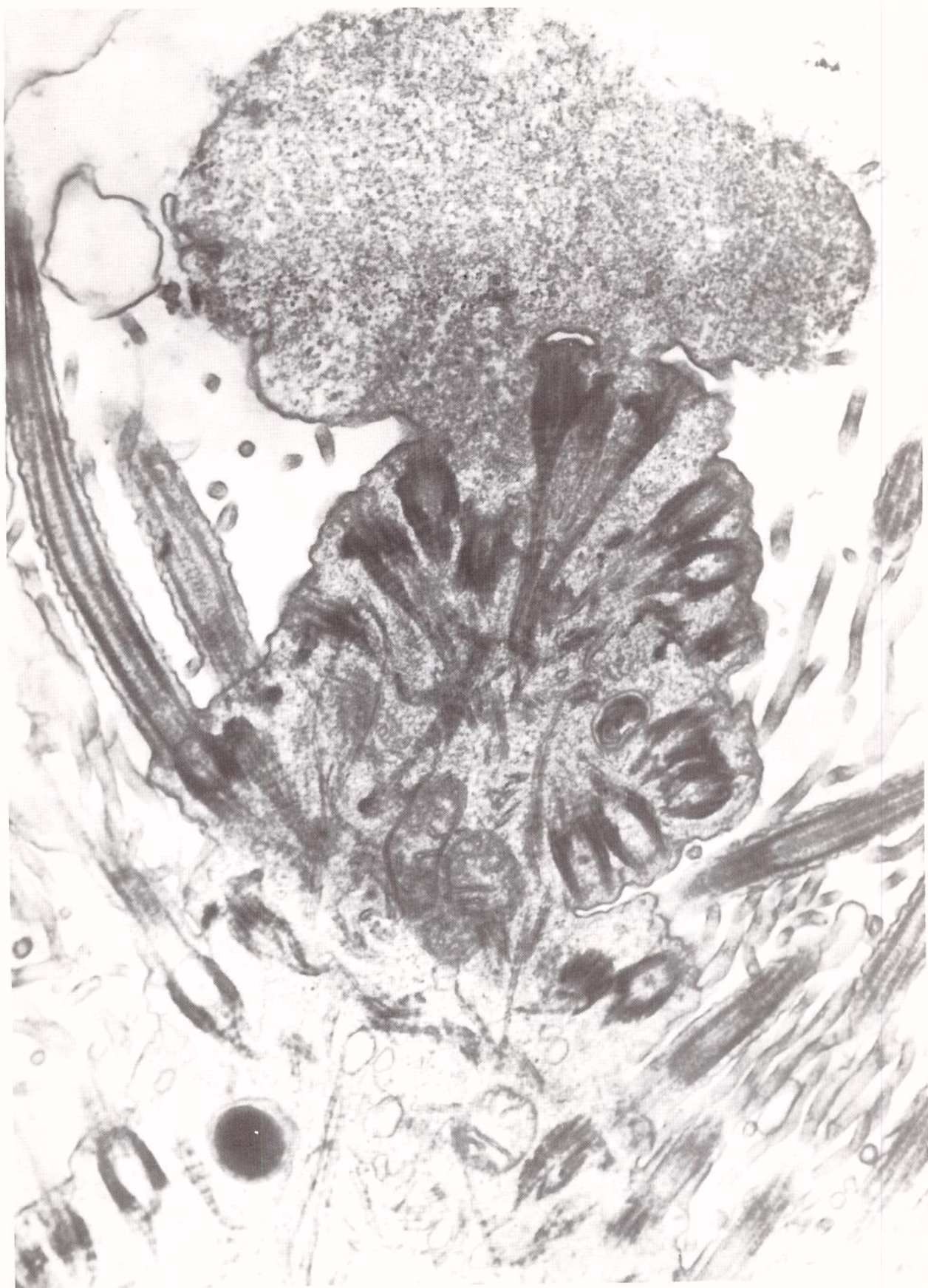


FIGURA N° 57  
PACIENTE N° 6 (ME 160/87, FOTO N° 3798) - PROJEÇÃO DA SUPERFÍCIE DA CÉ-  
LULA CILIADA DA QUAL PARTE UMA BOLHA ; NO INTERIOR DESTA FORMAÇÃO  
NOTAM-SE INÚMEROS APARELHOS BASAIS, CUJOS PÉS SE POSICIONAM SEGUNDO VÁ-  
RIAS ORIENTAÇÕES ; AUMENTO FINAL: 37.500 VEZES.



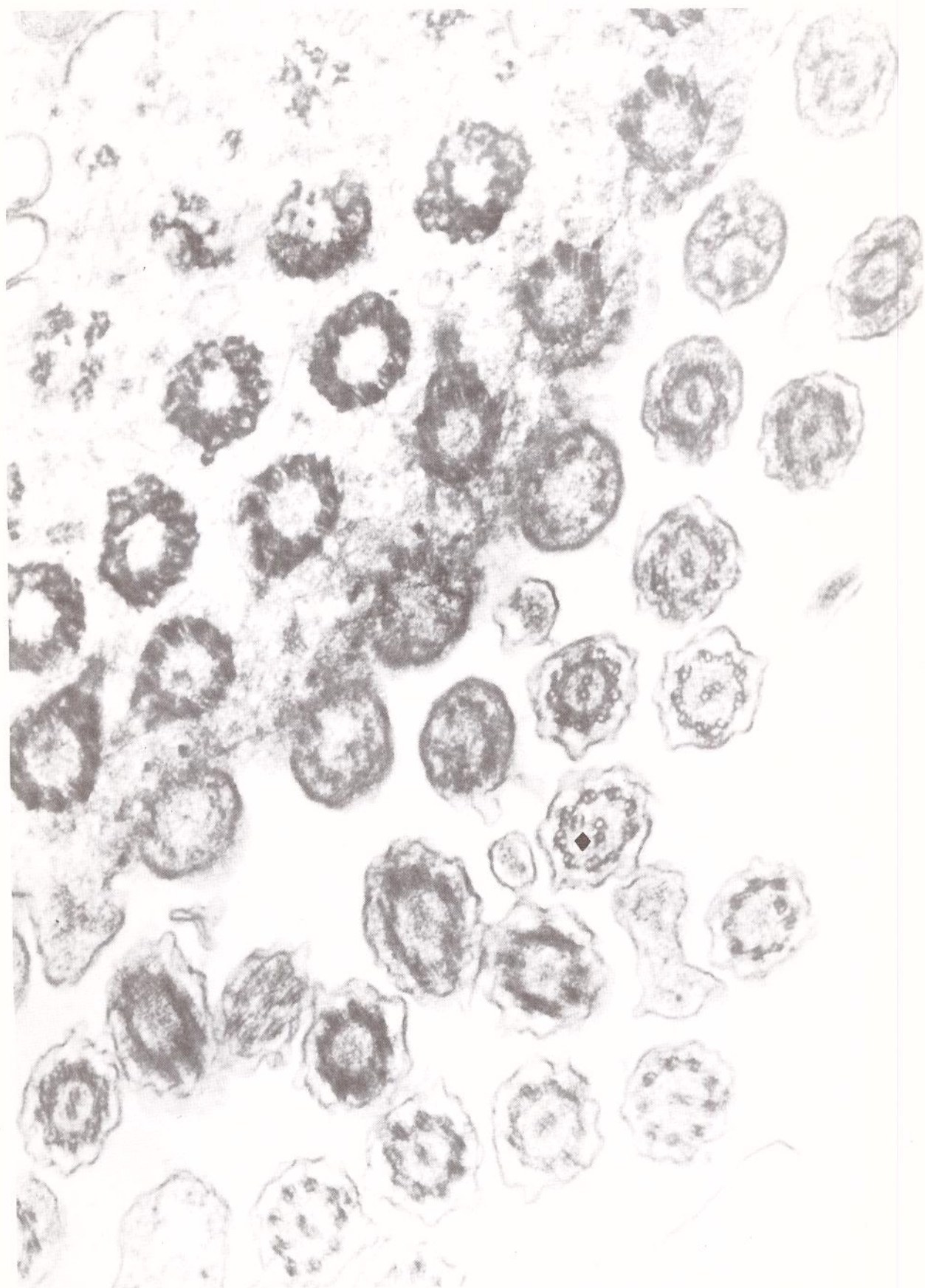


FIGURA N° 58  
PACIENTE N° 6 (ME 160/87, FOTO N° 3823) - CORTE TRANSVERSAL DE AXONEMAS  
EM REGIÃO PRÓXIMA À SUPERFÍCIE DA CÉLULA: AS ALTERAÇÕES DE EXCENTRICIDADE  
DE DE PAR ◆ CENTRAL E DESLOCAMENTO DE PARES PERIFÉRICOS PARA O INTERIOR  
DO AXONEMA ◆ SÃO IDENTIFICÁVEIS TAMBÉM À ESTA ALTURA; AUMENTO FINAL:  
80.000 VEZES.



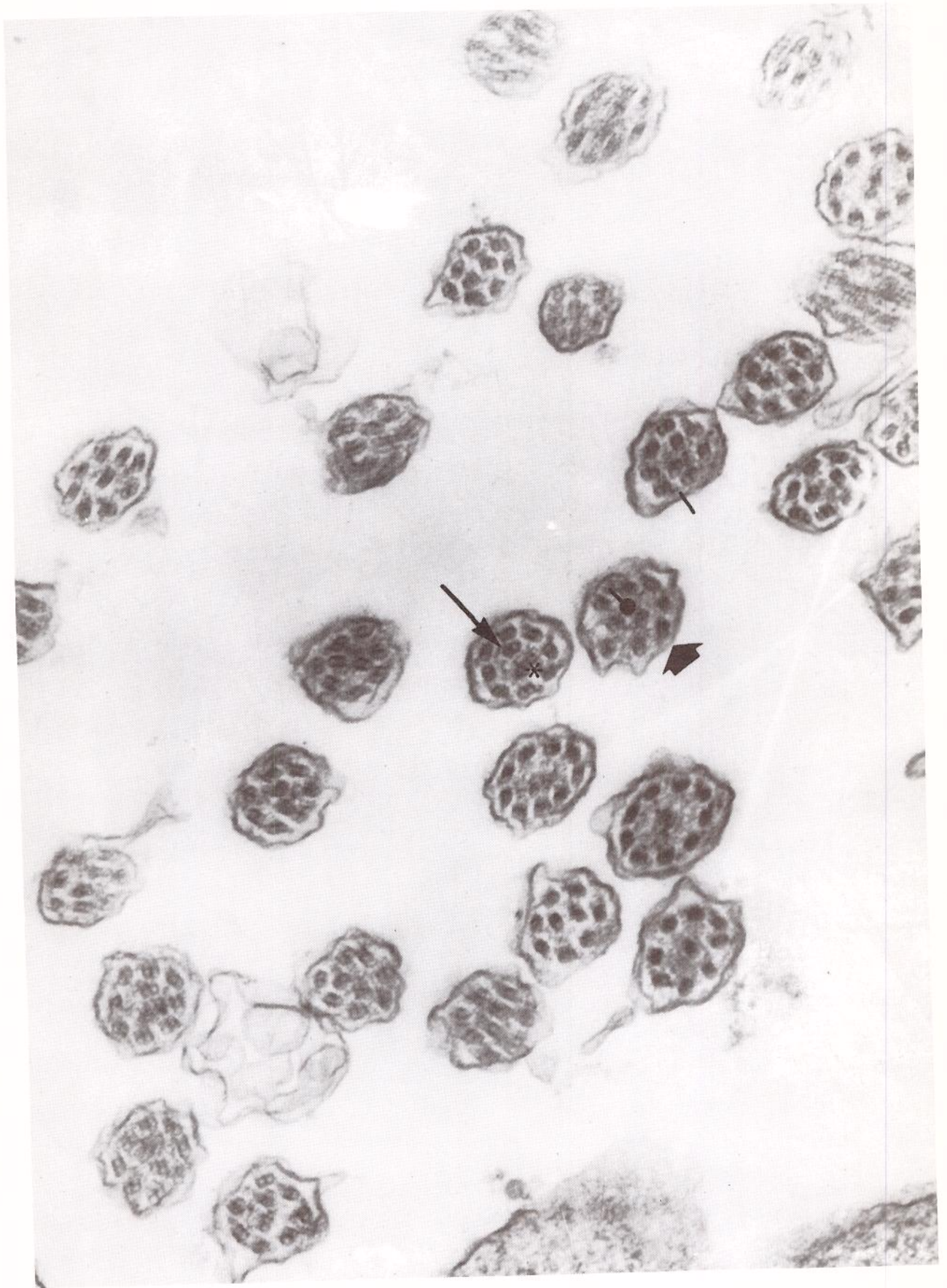


FIGURA N° 59  
 PACIENTE N° 7 (ME 29/87) (N. 3434) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL ,  
 APRESENTANDO VÁRIAS ULTRAESTRUTURAS: A) EXCENTRICIDADE DE MI-  
 CROTÚBULOS CENTRAIS \* ; B) AUSÊNCIA DE MICROTÚBULOS CENTRAIS  
 ; C) DESLOCAMENTO DE UM OU MAIS PARES DE MICROTÚBULOS PERIFÉRICOS PARA O  
 INTERIOR DO AXONEMA ; D) OCUPAÇÃO DA REGIÃO CENTRAL POR UM PAR DE MI-  
 CROTÚBULOS PERIFÉRICOS ; E) DIFICULDADE DE VISUALIZAÇÃO DOS BRAÇOS  
 INTERNOS DE DINEÍNA ; OS BRAÇOS EXTERNOS DE DINEÍNA SÃO IDENTIFICÁ-  
 VEIS / ; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



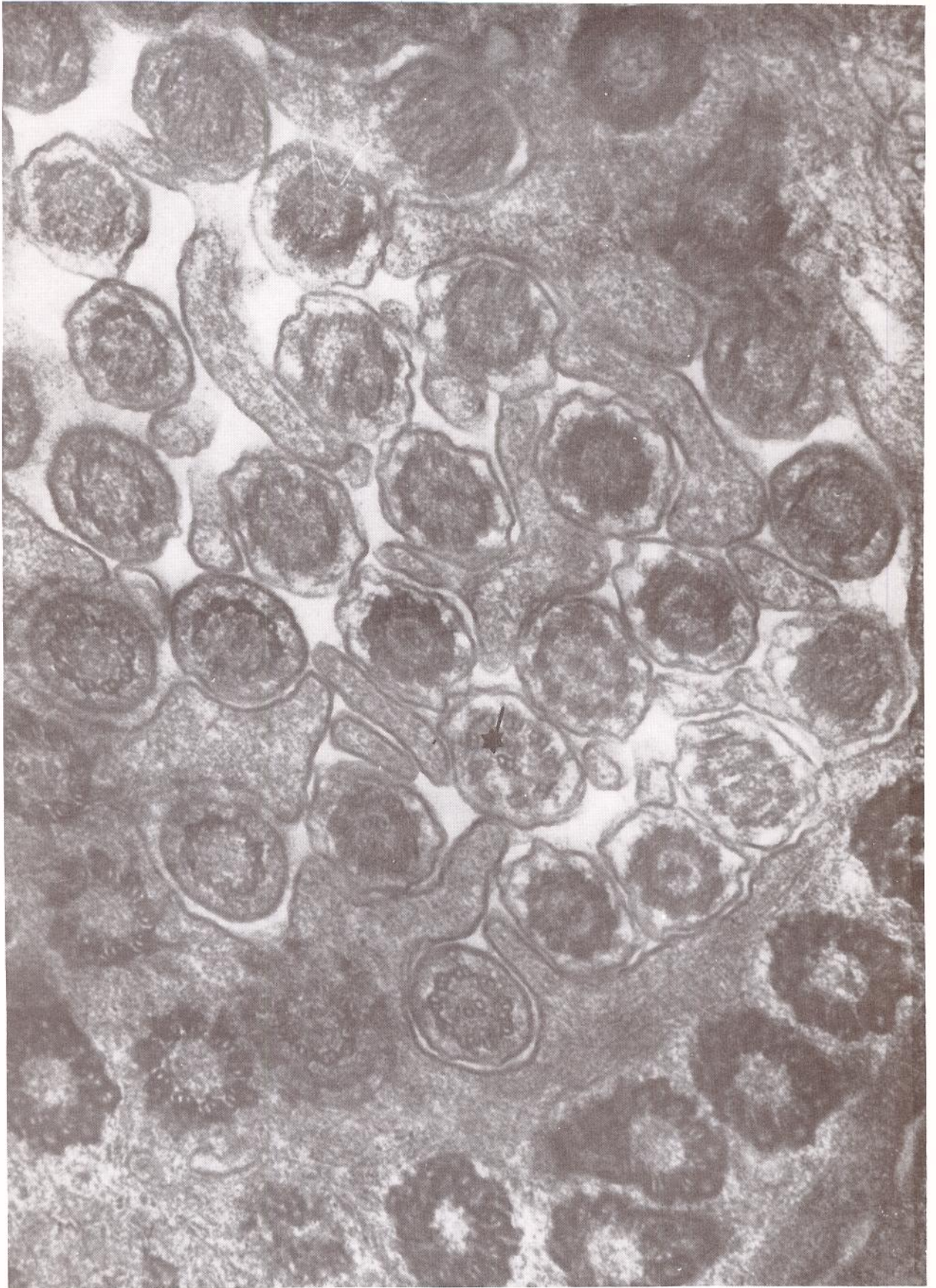


FIGURA N° 60  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 3281) - CORTE TRANSVERSAL DE CÍLIOS EM  
REGIÃO PRÓXIMA À SUPERFÍCIE CELULAR; AS ANOMALIAS VISTAS EM CORTES MAIS  
PERTO DO ÁPICE SÃO TAMBÉM IDENTIFICÁVEIS A ESTA ALTURA; NA PONTA DA SETA  
\* NOTA-SE UM AXONEMA EM QUE O PAR CENTRAL FOI SUBSTITUÍDO POR UM PAR  
DE PADRÃO PERIFÉRICO; AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.



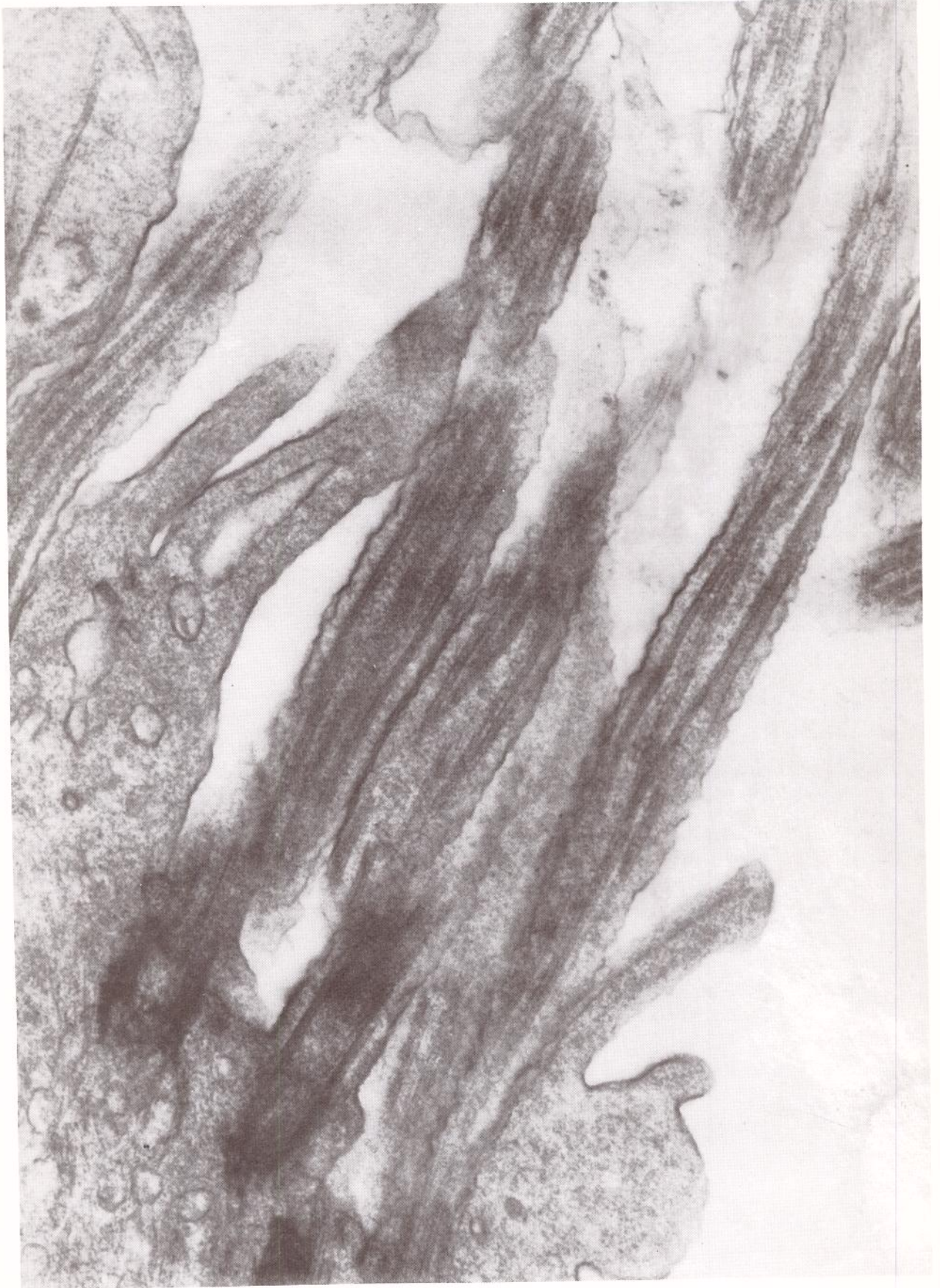


FIGURA N° 61  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4123) - CÍLIOS EM CORTE LONGITUDINAL  
ONDE SE NOTA O TRAJETO ANÔMALO PERCORRIDO PELOS MICROTÚBULOS DENTRO DO  
AXONEMA: AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.





FIGURA N° 62  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4090) - CÍLIO COMPOSTO DESORGANIZADO ;  
AUMENTO FINAL: 30.000 VEZES.





FIGURA N° 63  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4086) - CORTE LONGITUDINAL DA SUPERFÍCIE DE UMA CÉLULA CILIADA: NOTAR A PRESENÇA DE CÍLIOS COMPOSTOS \* E PÉS DUPLOS \* NO APARELHO BASAL; AUMENTO FINAL: 30.000 VEZES.



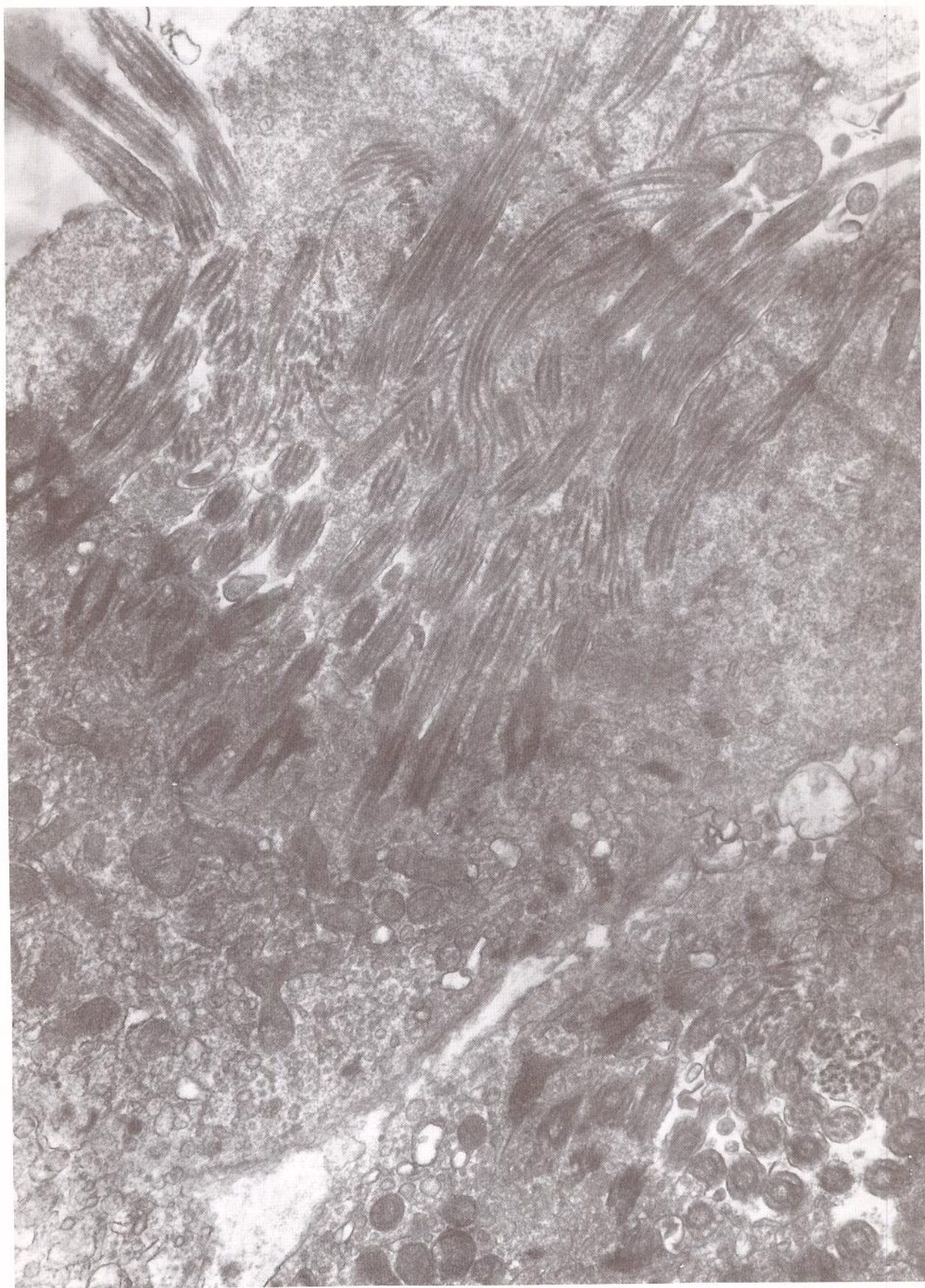


FIGURA N° 64  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4102) - CÉLULA CILIADA ANÔMALA: NOTAR  
A DISPOSIÇÃO DESORDENADA DE MICROTÚBULOS ; AUMENTO FINAL: 24.000 VE-  
ZES.



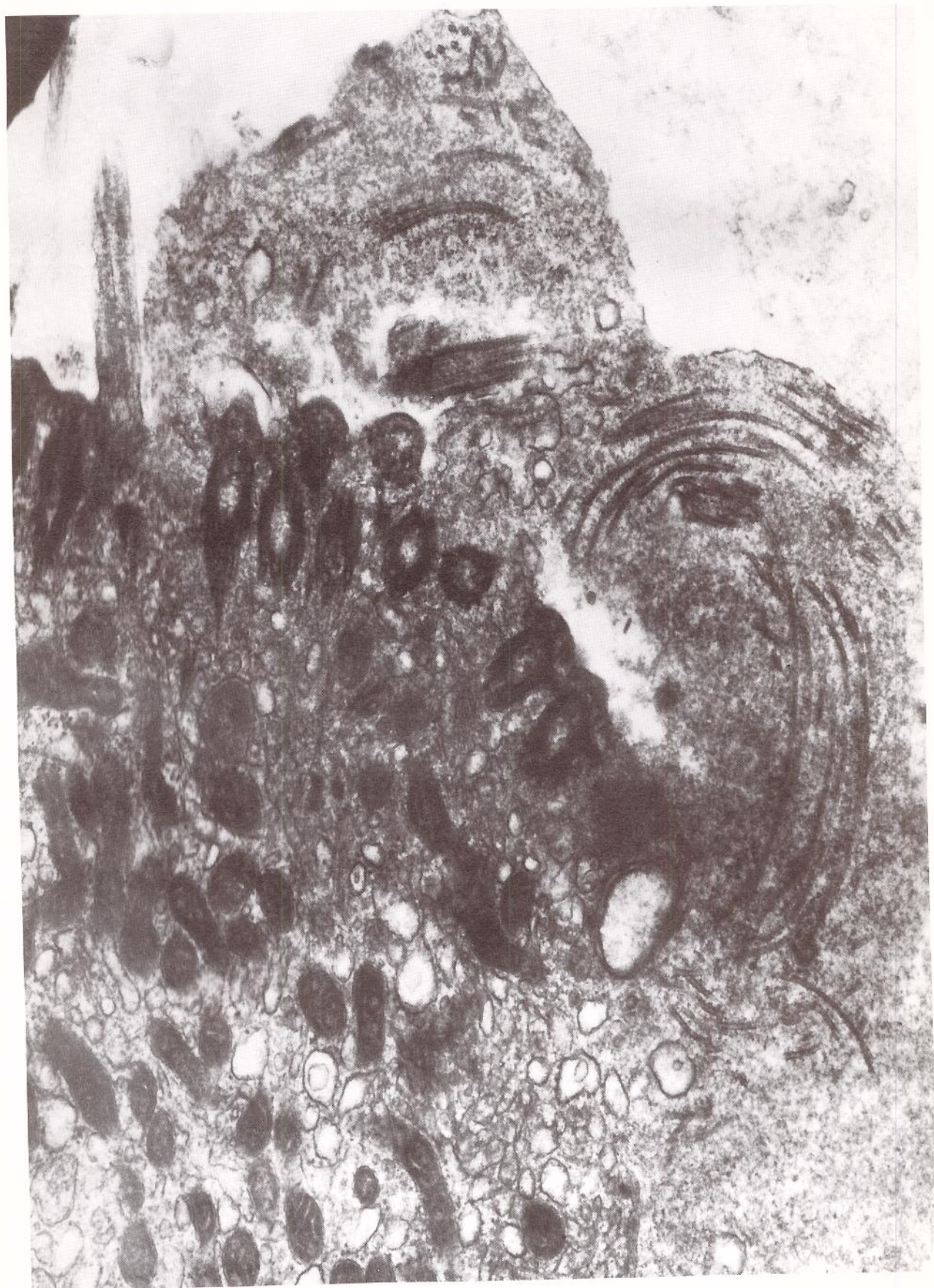


FIGURA N° 65  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4118) - SUPERFÍCIE DESORGANIZADA DE UM  
CÉLULA CILIADA: AUMENTO FINAL: 37.500 VEZES.



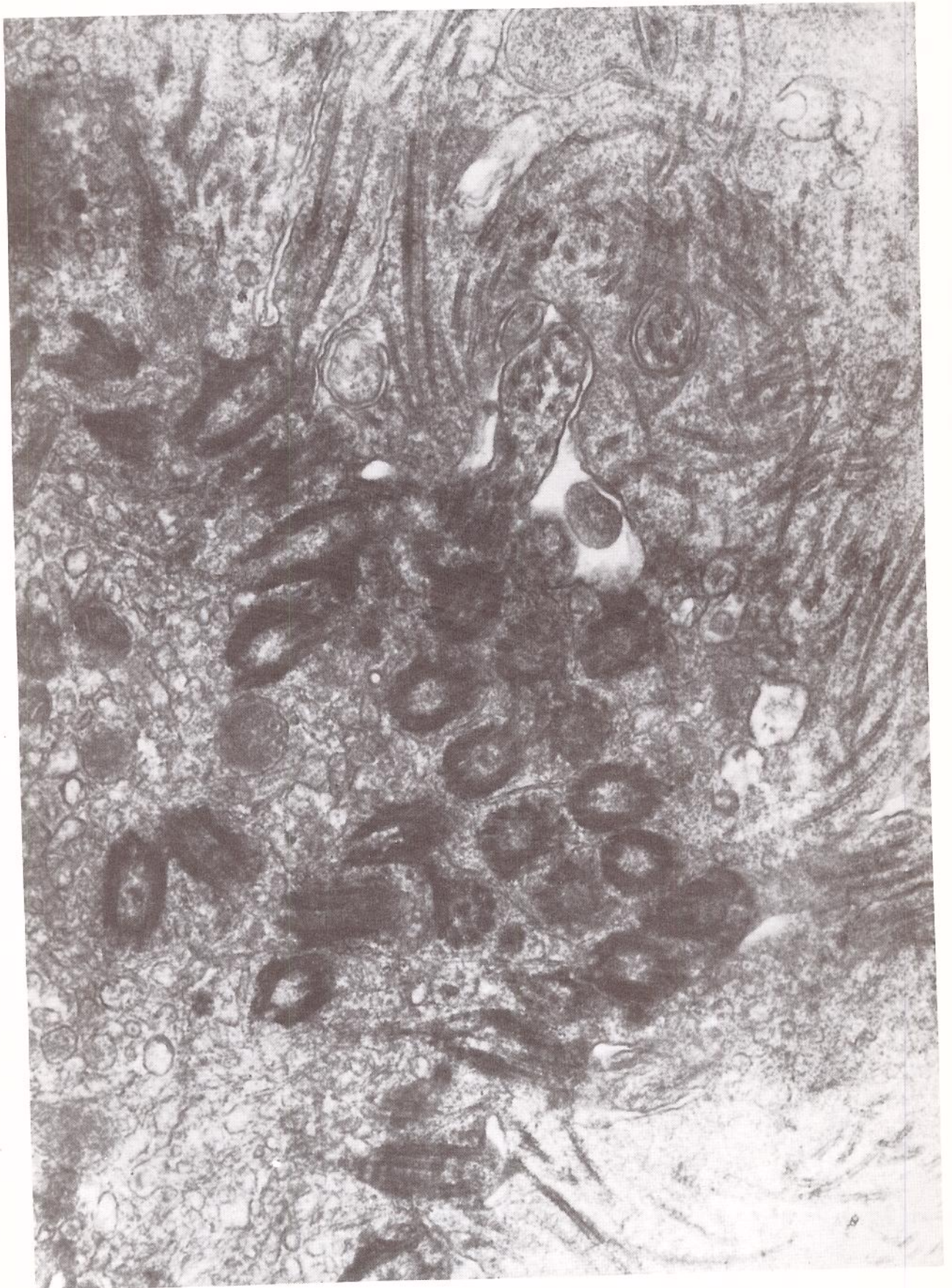


FIGURA N° 66  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4099) - INTENSA DESORGANIZAÇÃO DOS ELEMENTOS DA ESTRUTURA CILIAR, EM CÉLULA ANORMAL; AUMENTO FINAL: 48.000 VES.



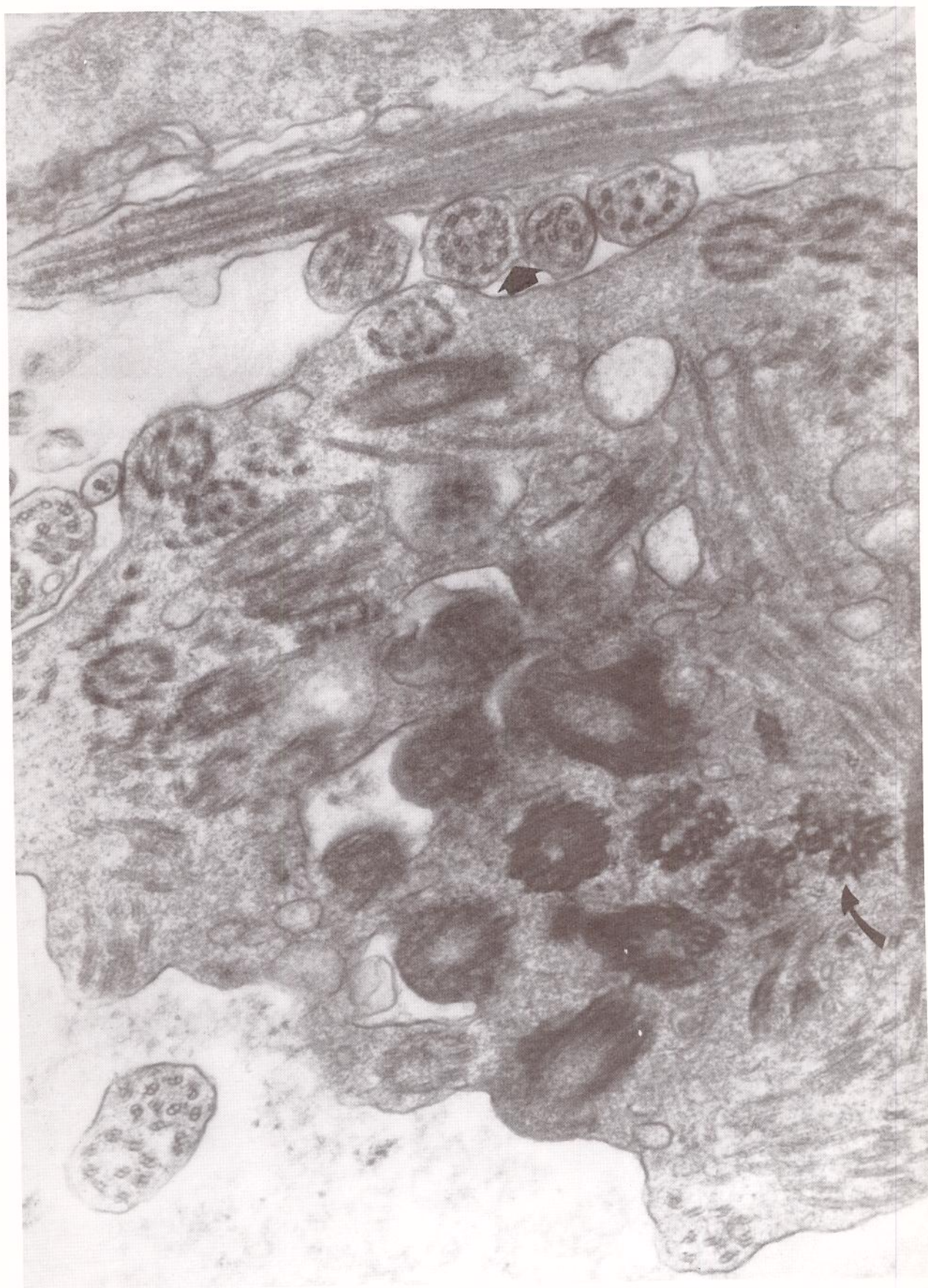




FIGURA N° 67  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4094) - MISTURA DE COMPONENTES CILIA -  
RES ANORMAIS: NOTAR CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL COM PADRÃO MICROTUBULAR  
TOTALMENTE DISTORCIDO  E CORPÚSCULOS BASAIS, EM CORTE TRANSVERSAL  
TAMBÉM DE CONFORMAÇÃO ALTERADA  AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



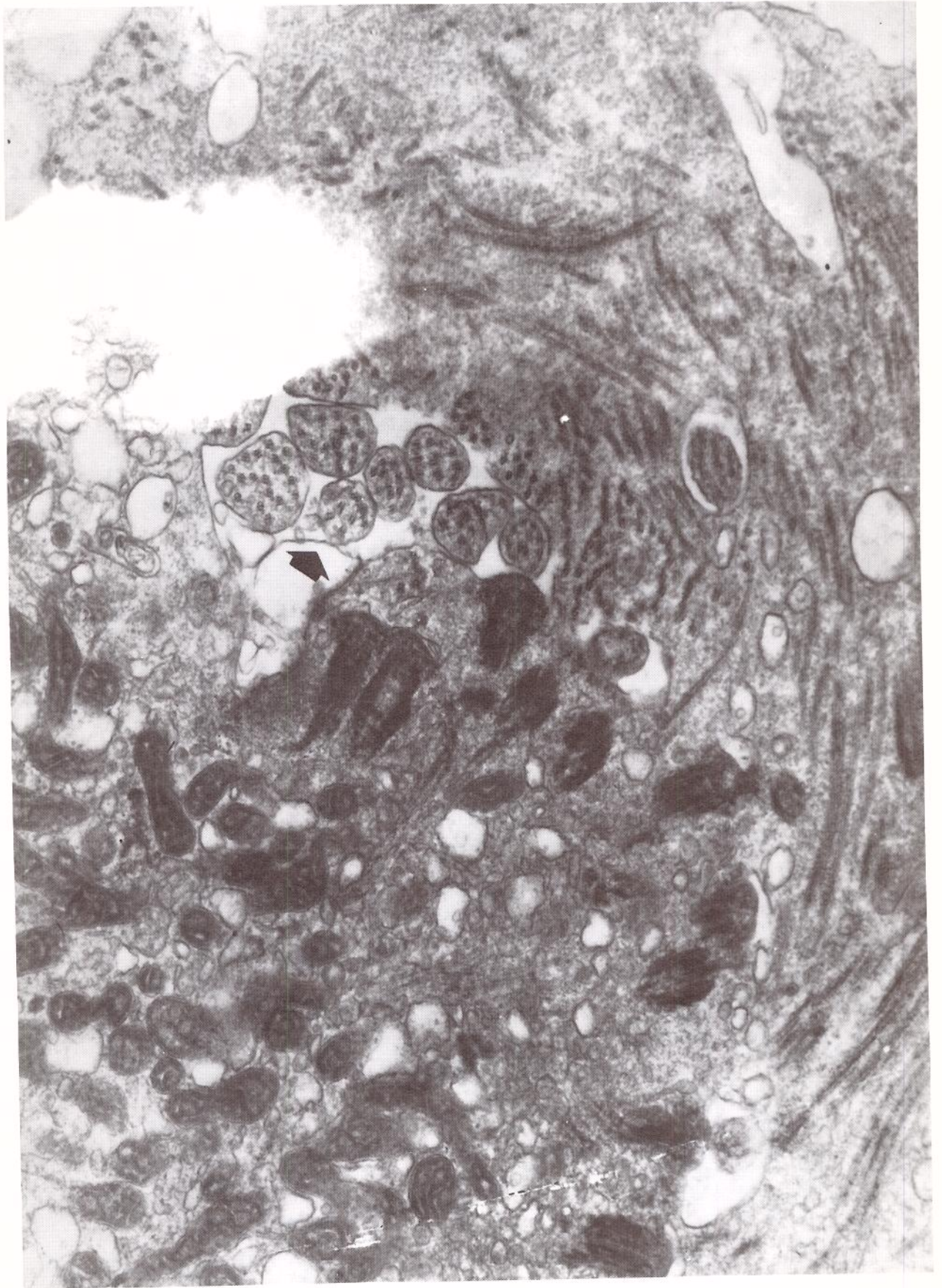




FIGURA N° 68  
PACIENTE N° 7 (ME 29/87, FOTO N° 4119) - MISTURA DE COMPONENTES DA ESTRUTURA CILIAR NA SUPERFÍCIE DA CÉLULA CILIADA ANORMAL; NOTAR OS AXONEMAS EM CORTE TRANSVERSAL  COM NÚMERO VARIÁVEL DE MICROTÚBULOS NO SEU INTERIOR; AUMENTO FINAL: 37.500 VEZES.





FIGURA Nº 69  
PACIENTE Nº 7 (ME 29/87, FOTO Nº 4107) - DETALHE DA DISPOSIÇÃO TOTALMENTE ANÔMALA DE UM CONJUNTO DE MICROTÚBULOS NA SUPERFÍCIE DE UMA CÉLULA CILIADA ANORMAL ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



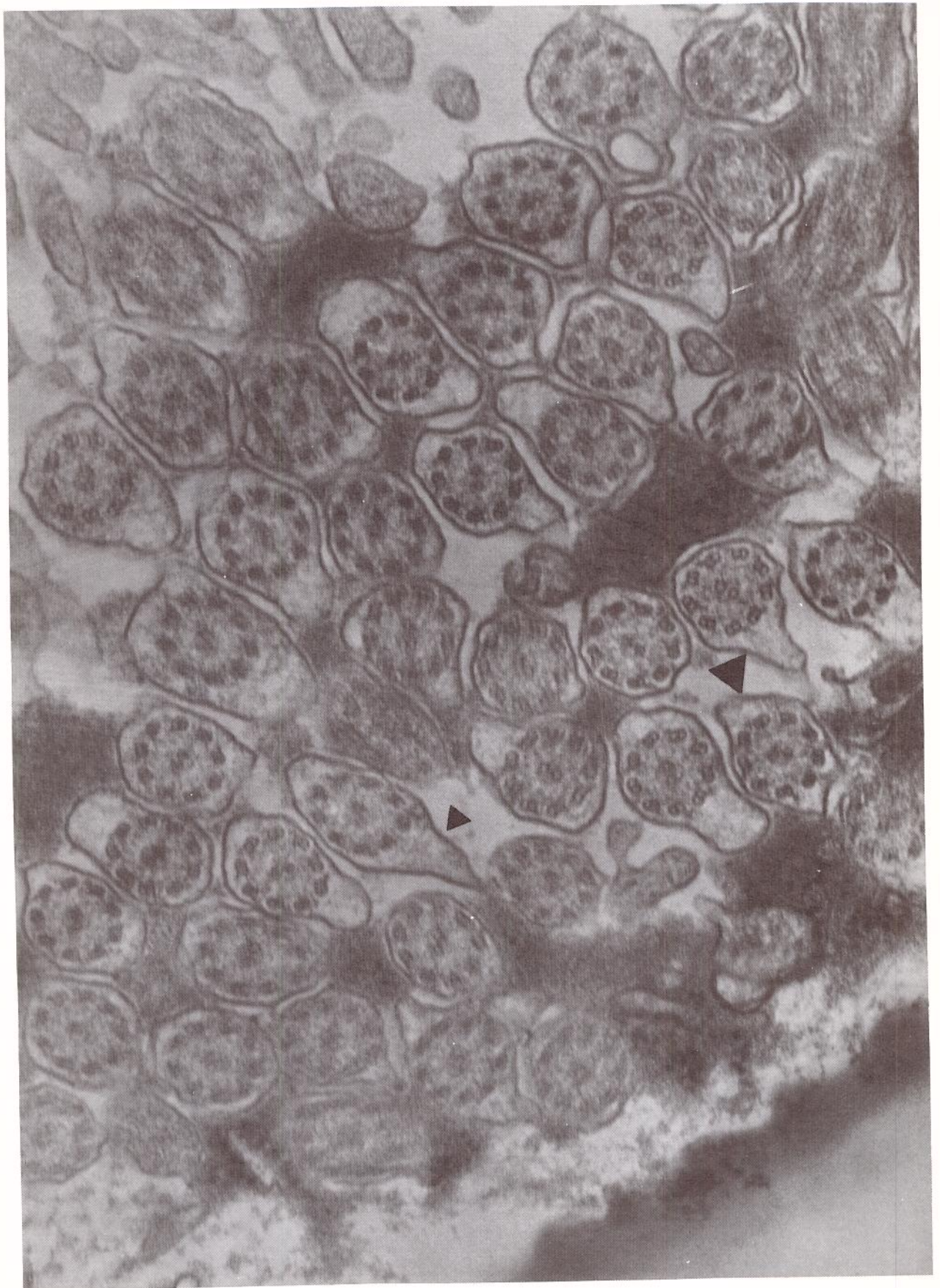


FIGURA N° 70  
PACIENTE N° 8 (ME 146,86, FOTO N°3127) - CÍLIOS EM CORTE TRANSVERSAL  
COM ESTRUTURA DENTRO DA NORMALIDADE, COM EXCEÇÃO DAS FORMAS REDUNDAN-  
TES DA MEMBRANA DO AXONEMA ► : AUMENTO FINAL: 80.000 VEZES.





FIGURA N° 71  
PACIENTE N° 8 (ME 146/86, FOTO N° 2990) - APARELHOS BASAIS EM CORTE  
LONGITUDINAL APROXIMADO ; AUMENTO FINAL: 60.000 VEZES.



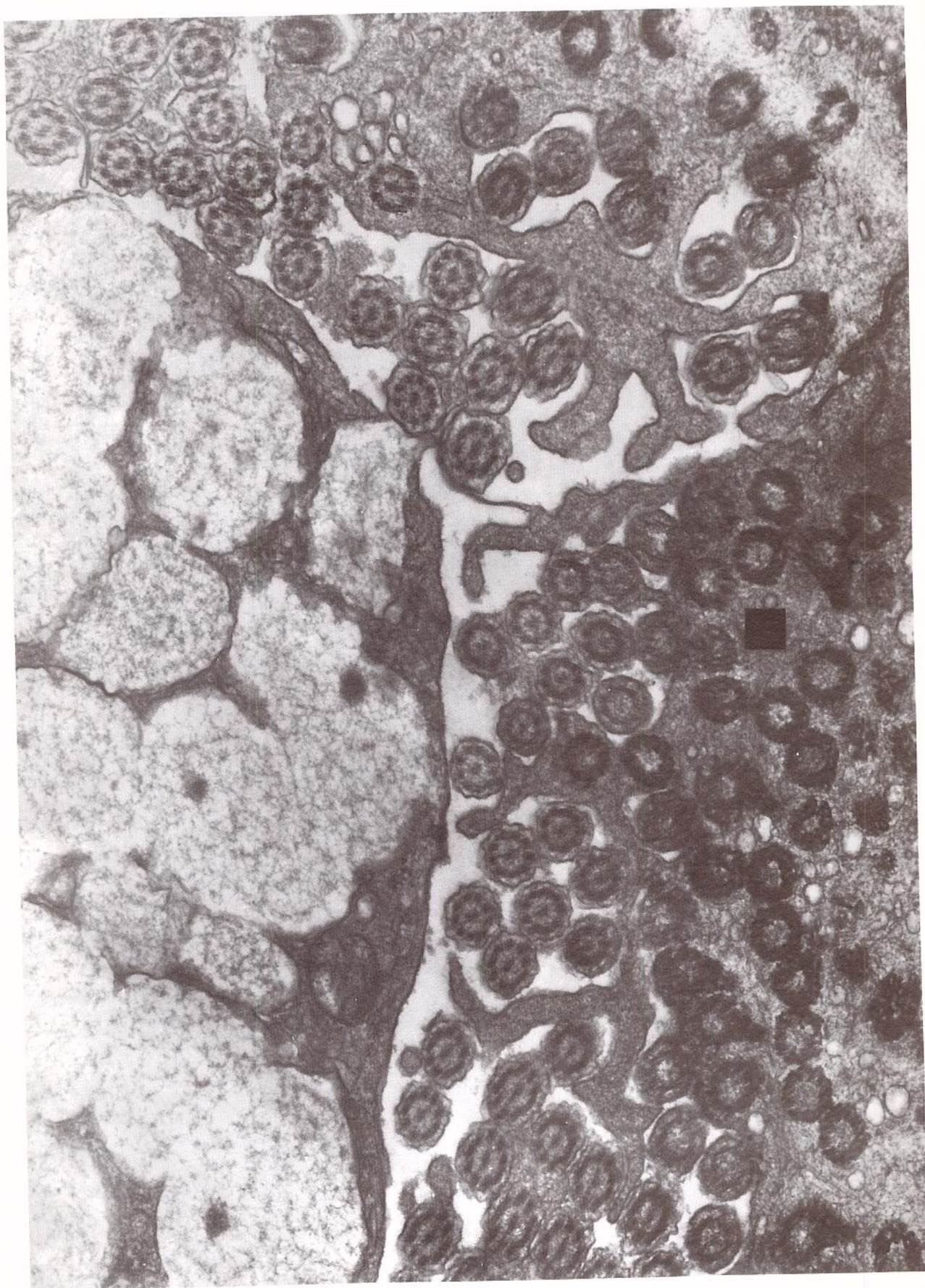


FIGURA N° 72  
PACIENTE N° 8 (ME 146/86, FOTO N° 2786) - CORPÚSCULOS BASAIS EM COE-  
TE TRANSVERSAL; OBSERVAR ORIENTAÇÃO DOS PÉS BASAIS ■ ; AUMENTO FINAL:  
48,500 VEZES.